

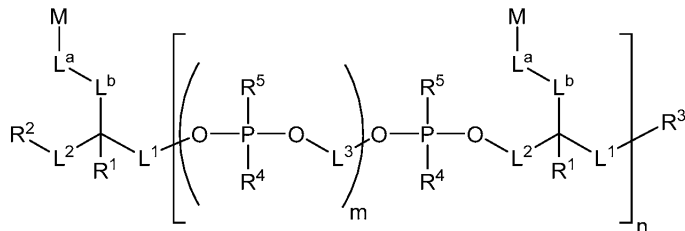


(11) 공개번호 10-2021-0152522
(43) 공개일자 2021년12월15일

- (71) 출원인
소니그룹주식회사
 일본국 도쿄도 미나토쿠 코난 1-7-1
- (72) 발명자
매트레이 트레이시
 미국 워싱턴주 98296 스노호미쉬 78썸 애비뉴 에
 스이 15233
- 성 샤라트**
 미국 캘리포니아주 92067 란초 산타 페 피엠비 69
 피.오. 박스 5000 탑 오 모닝 웨이 8171
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

(54) 발명의 명칭 프로그램 가능한 중합체성 약물

구조 (I)



이러한 화합물의 제조 및 용도와 연관된 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6883 (2017.08)
A61K 47/6889 (2017.08)
A61K 49/0043 (2013.01)
A61K 49/0054 (2013.01)
A61K 49/0058 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07F 9/2408 (2013.01)

(72) 발명자

마트렐 시. 프레데릭

미국 워싱턴주 98801 웨나치 이. 마운틴 브룩 레인
125

반브룬트 마이클

미국 워싱턴주 98042 커빙턴 에스이 261스트 스트
리트 16619

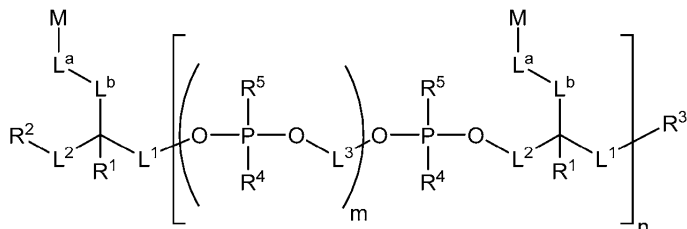
명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 호변체:

구조 (I)



상기 구조 (I)에서,

M은, 각 발생(occurrence)에서, 독립적으로 생물학적 활성 모이어티(moiety), 또는 이의 단편, 생물학적 활성 모이어티의 프로드럭, 또는 이의 단편, 형광 염료, 조영제, 또는 방사성동위원소 결합 위치이고, 단, 적어도 하나의 발생의 M은 형광 염료가 아니고;

L^a는, 각 발생에서, 독립적으로 임의로 생리학적으로 절단가능한(cleavable) 링커이고, L^b는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 생리학적으로 비-절단가능한 링커이고, 단, 적어도 하나의 발생의 L^a 및 L^b는 함께 4개 초과를 포함하고;

L¹ 및 L²는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로방향족 링커이고;

L³은, 각 발생에서, 독립적으로 3개 초과 원자 길이의 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고, 상기 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 및 헤테로알키닐렌 링커에서 상기 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 선택되고;

R¹은, 각 발생에서, 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'이고;

R⁴는, 각 발생에서, 독립적으로 O⁻, S⁻, OZ, SZ 또는 N(R⁶)₂이고, 여기서, Z는 양이온이고, 각각의 R⁶은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

R⁵는, 각 발생에서, 독립적으로 옥소, 티옥소이거나 부재하고;

R_a는 O 또는 S이고;

R_b는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이고;

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

R_d는 카운터 이온이고;

Q는, 각 발생에서, 독립적으로 표적 모이어티 상 보완적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성

그룹, 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

L' 는, 각 발생에서, 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오시드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 구조 (I)의 추가 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

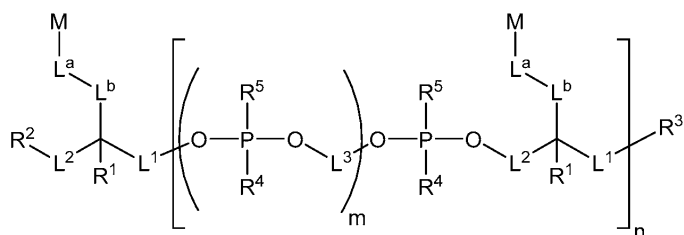
m 은, 각 발생에서, 독립적으로 0 이상의 정수이고;

n 은 1 이상의 정수이다.

청구항 2

하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 호변체:

구조 (I)



상기 구조 (I)에서,

M은, 각 발생에서, 독립적으로 생물학적 활성 모이어티, 또는 이의 단편, 생물학적 활성 모이어티의 프로드럭, 또는 이의 단편, 형광 염료, 조영제, 또는 방사성동위원소 결합 위치이고, 단, 적어도 하나의 발생의 M은 형광 염료가 아니고;

L^a 는, 각 발생에서, 독립적으로 임의로 생리학적으로 절단가능한 링커이고, L^b 는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 생리학적으로 비-절단가능한 링커이고,

L^1 및 L^2 는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로방향족 링커이고;

L^3 은, 각 발생에서, 독립적으로 3개 초과 원자 길이의 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고, 상기 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 및 헤테로알키닐렌 링커에서 상기 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 선택되고;

R^1 은, 각 발생에서, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;

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

R^4 는, 각 발생에서, 독립적으로 O^- , S^- , OZ , SZ 또는 $N(R^6)_2$ 이고, 여기서, Z는 양이온이고, 각각의 R^6 은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

R^5 는, 각 발생에서, 독립적으로 옥소, 티옥소이거나 부재하고;

R_a 는 O 또는 S이고;

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

R_c 는 OH, SH, O^- , S^- , OR_d , OL' , SR_d , 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르,

포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

R_d는 카운터 이온이고;

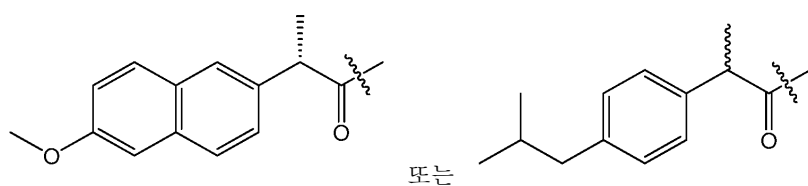
Q는, 각 발생에서, 독립적으로 표적 모이어티 상 보완적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹, 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

L'는, 각 발생에서, 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오시드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 구조 (I)의 추가 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

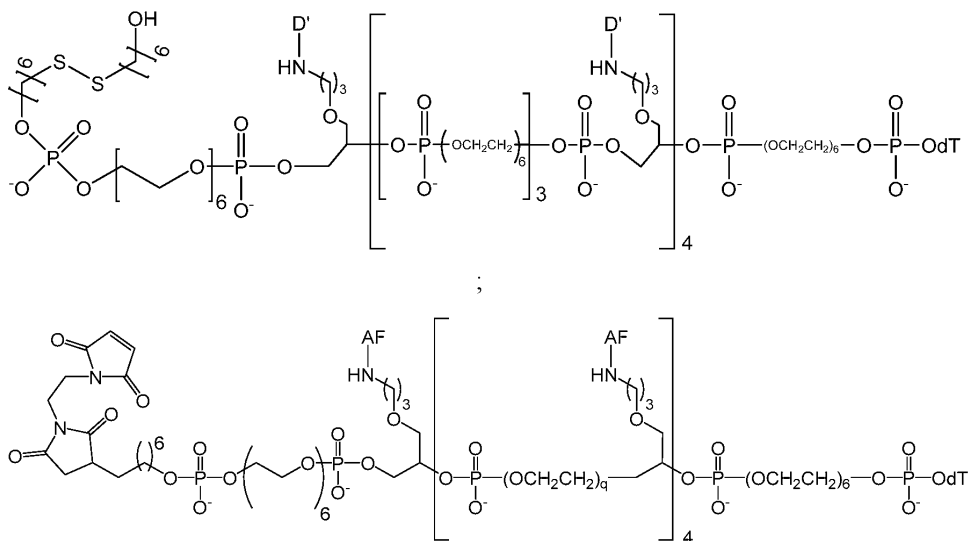
m은, 각 발생에서, 독립적으로 0 이상의 정수이고;

n은 1 이상의 정수이고,

단, 어떠한 발생의 M도 하기 구조를 갖지 않고:



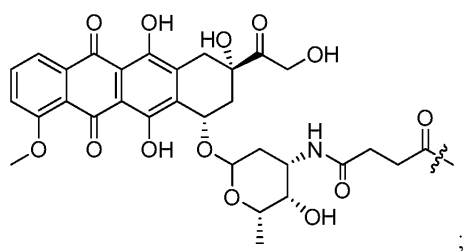
구조 (I)의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖지 않는다:



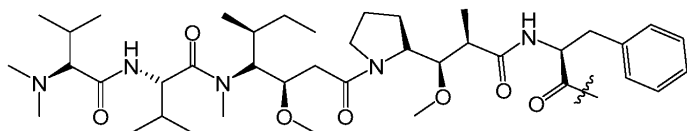
여기서,

q는 21-26의 정수이고;

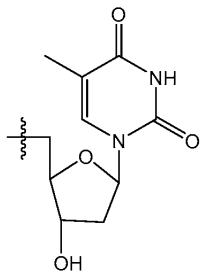
D'는 하기 구조를 갖고:



AF는 하기 구조를 갖고:



dT는 하기 구조를 갖는다:



청구항 3

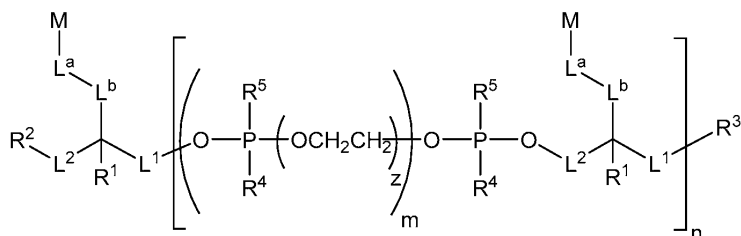
제1항에 있어서, L^3 이 각 발생에서, 독립적으로 헥테로알킬렌 링커인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, L^3 이 각 발생에서, 독립적으로 알킬렌 옥사이드 링커인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, L^3 이 폴리에틸렌 옥사이드이고, 상기 화합물이 하기 구조 (IA)를 갖는, 화합물:
구조 (IA)



상기 구조 (IA)에서,

z 는 2 내지 100의 정수이다.

청구항 6

제5항에 있어서, z 가 3 내지 30의 정수인, 화합물.

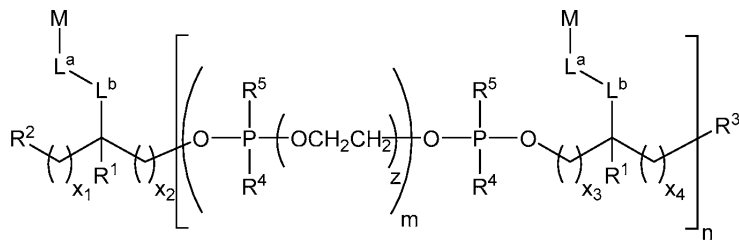
청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, z 가 3 내지 6의 정수 또는 22 내지 27의 정수인, 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, L^3 이 폴리에틸렌 옥사이드이고, 상기 화합물이 하기 구조 (IB)을 갖는, 화합물:

구조 (IB)



상기 구조 (IB)에서,

z 는 2 내지 30의 정수이고;

x_1 및 x_2 는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

x_3 및 x_4 는, 각 발생에서, 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 9

제8항에 있어서,

x_1 및 x_2 가 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

x_3 및 x_4 가, 각 발생에서, 독립적으로 0 내지 3의 정수인, 화합물.

청구항 10

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, z 가 3 내지 6의 정수이고, m 이 적어도 하나의 발생의 n 에 대해 3인, 화합물.

청구항 11

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, z 가 적어도 하나의 발생의 m 에 대해 22 내지 27의 정수인, 화합물.

청구항 12

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, z 가 적어도 하나의 발생의 m 에 대해 44 내지 54의 정수인, 화합물.

청구항 13

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, z 가 적어도 하나의 발생의 m 에 대해 3이고, m 이 적어도 하나의 발생의 n 에 대해 3인, 화합물.

청구항 14

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, z 가 적어도 하나의 발생의 m 에 대해 6이고, m 이 적어도 하나의 발생의 n 에 대해 3인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^a 가 존재하는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, L^a 가 아미드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이의 조합을 포함하는, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, L^a가 소르타제 효소로 인식되는 아미노산 서열을 포함하는, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 Leu-Pro-X-Thr-Gly이고, X가 임의의 아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 19

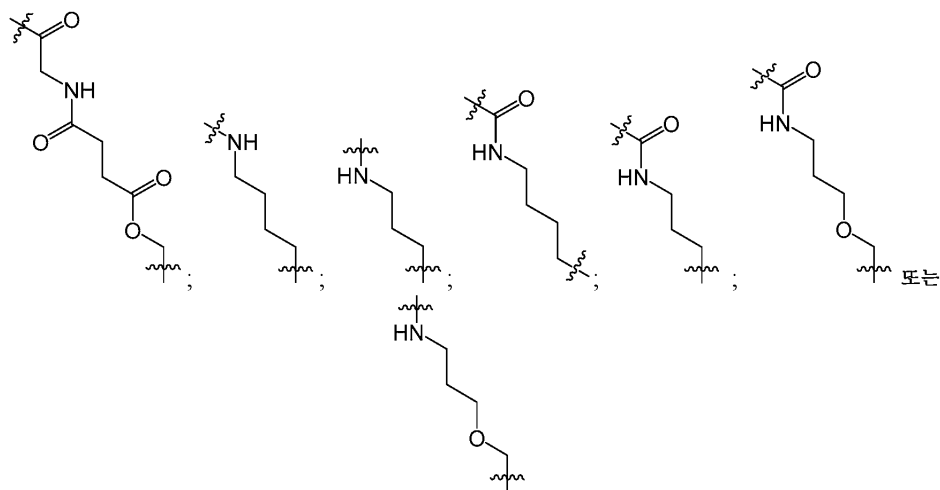
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^a 가 3개 이상의 탄소를 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^a 가 적어도 하나의 질소를 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^a 가 하기 구조 중 하나를 포함하는, 화합물:



청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^a가 아미드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이의 조합을 포함하는, 화합물.

청구항 23

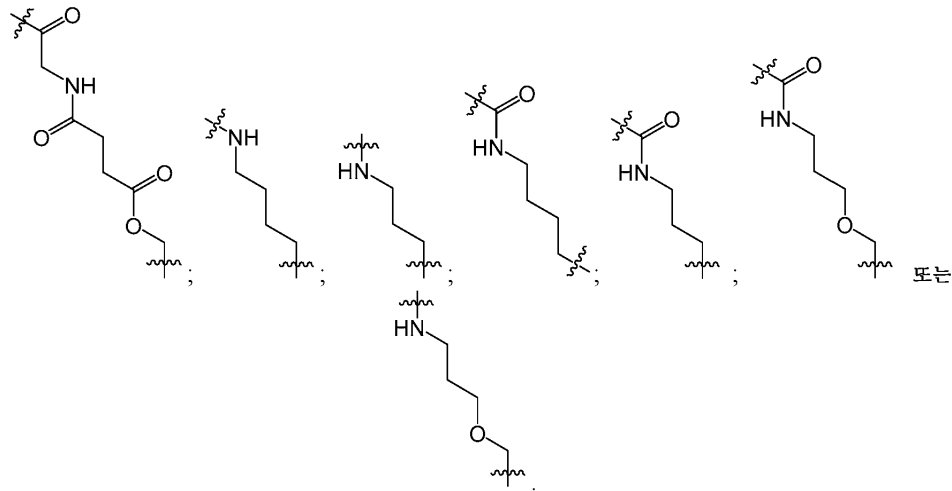
제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^a가 3개 이상의 탄소를 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^a 가 적어도 하나의 질소를 포함하는 링커인, 화합물.

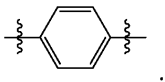
청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^a가 하기 구조 중 하나를 포함하는, 화합물:



청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L이 하기 구조를 포함하는, 화합물:



청구항 27

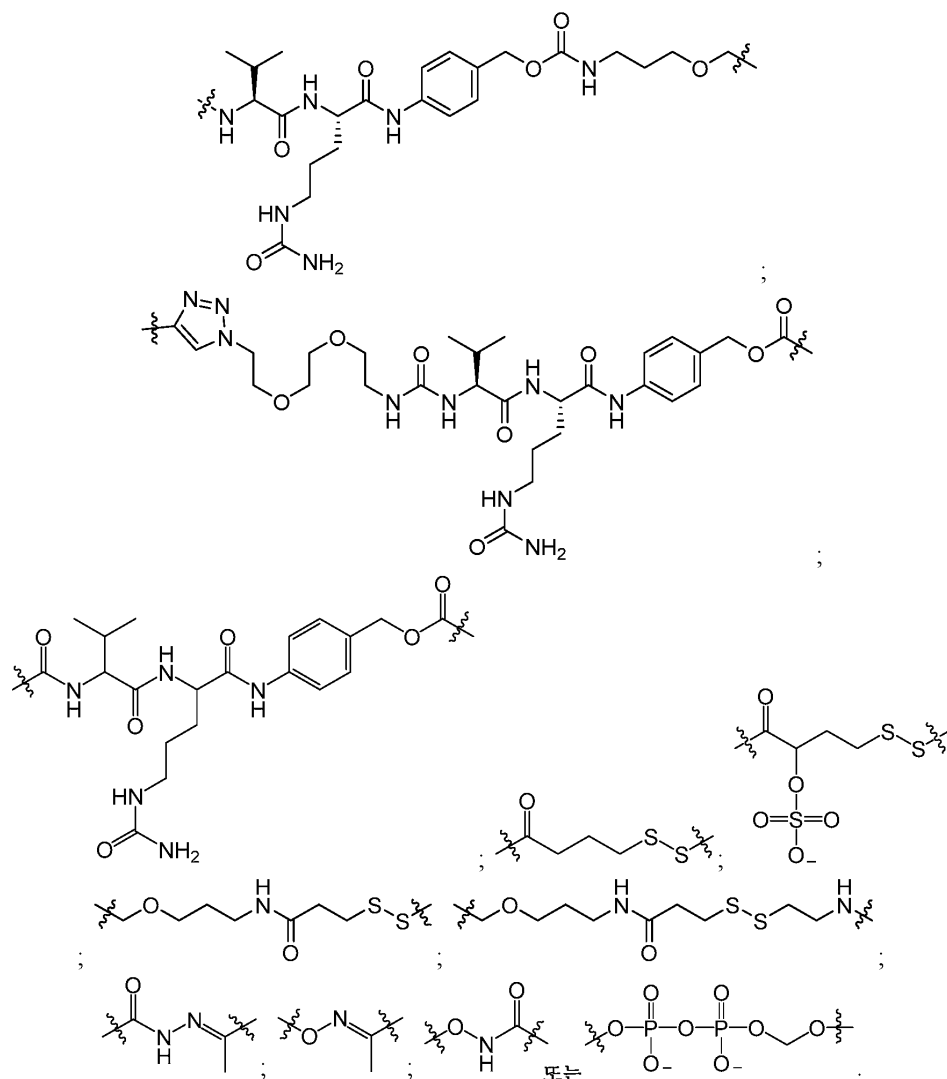
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L이 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는, 화합물:

청구항 28

제27항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^a가 발린을 포함하는, 화합물.

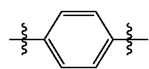
청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^a가 하기 구조 중 하나를 포함하는, 화합물:



청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^a 가 하기 구조를 포함하는, 화합물:



청구항 31

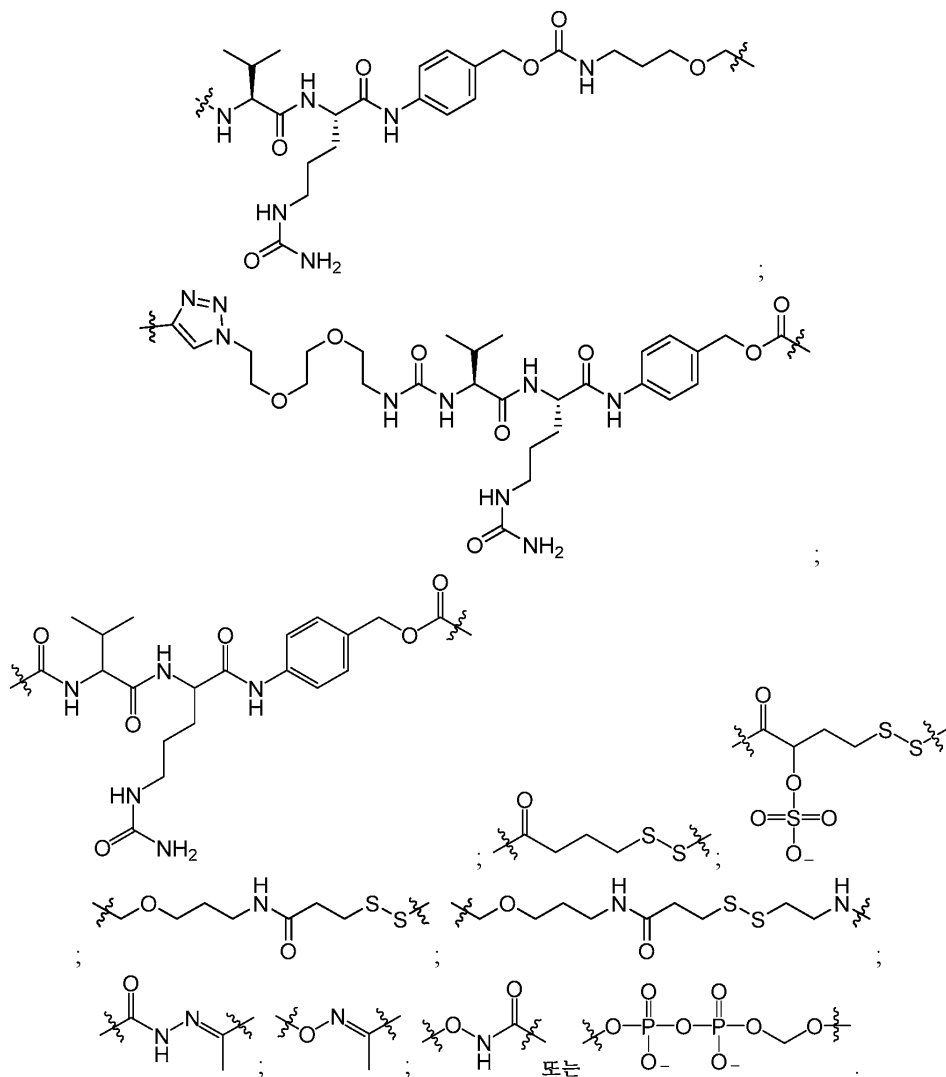
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^a 가 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 각 발생의 L^a 가 발린을 포함하는, 화합물.

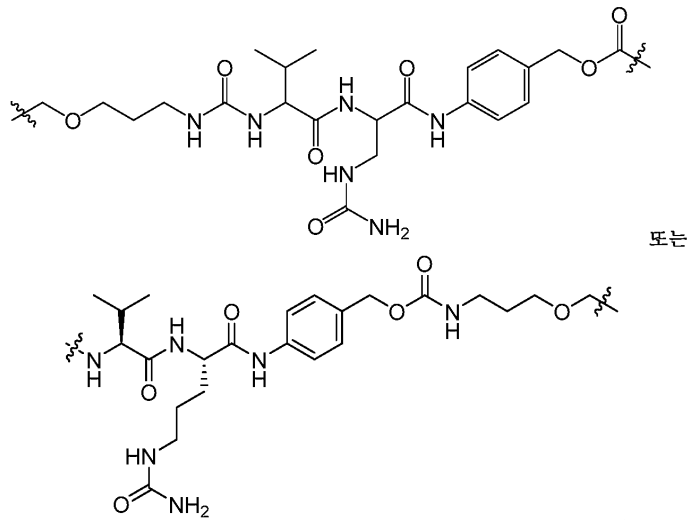
청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^a가 하기 구조 중 하나를 포함하는, 화합물:



청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^a 가 하기 구조 중 하나를 갖는, 화합물:



청구항 35

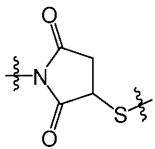
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^b 가 존재하는, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^b 가 티오에테르 결합을 포함하는, 화합물.

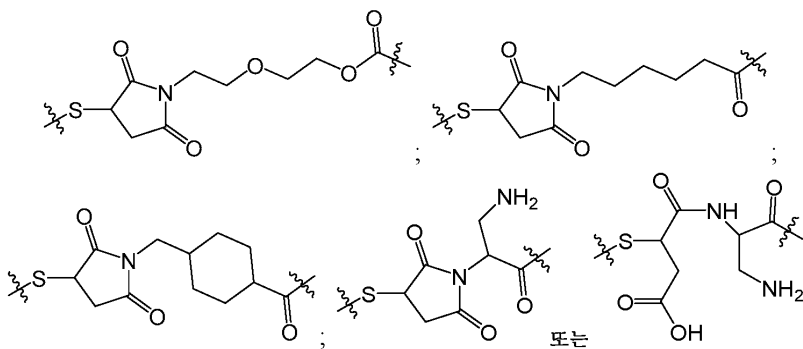
청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^b 가 하기 구조를 포함하는, 화합물:



청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 L^b 가 하기 구조 중 하나를 포함하는, 화합물:



청구항 39

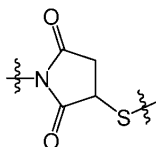
제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, L^b 가 각 발생에서 존재하는, 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^b 가 티오에테르 결합을 포함하는, 화합물.

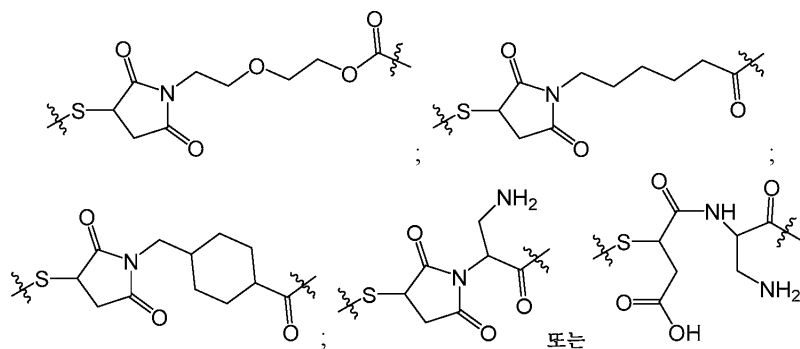
청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^b 가 하기 구조를 포함하는, 화합물:



청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 L^b 가 하기 구조 중 하나를 포함하는, 화합물:



청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가, 각 발생에서, 독립적으로 OH, O^- 또는 OR_d 인, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가, 각 발생에서, 옥소인, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이, 각 발생에서, H인, 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, OH, 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 인, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H이고, R^3 이 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$, Q, 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커인, 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 또는 L' 인, 화합물.

청구항 49

제48항에 있어서, R_c 가 OL' 인, 화합물.

청구항 50

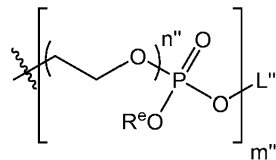
제48항 또는 제49항에 있어서, L' 가 표적 모이어티 또는 표적 모이어티에 대한 링커인, 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, L' 가 표적 모이어티에 대한 링커, 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티를 포함하는 링커, 또는 이의 조합인, 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, L' 가 하기 구조를 갖는, 화합물:



상기 화학식에서,

m'' 및 n'' 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

R^e 는 H, 전자쌍 또는 카운터 이온이고;

L'' 는 상기 표적 모이어티 또는 상기 표적 모이어티에 대한 링크이다.

청구항 53

제52항에 있어서, n'' 가 6인, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 모이어티가 항체, 세포 표면 수용체 길항제 또는 세포 표면 수용체 작용제인, 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 항체, 세포 표면 수용체 길항제 또는 세포 표면 수용체 작용제가 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR) 억제제, 엽산염, 또는 MET 억제제인, 화합물.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 표적 모이어티가 모노클로날 항체인, 화합물.

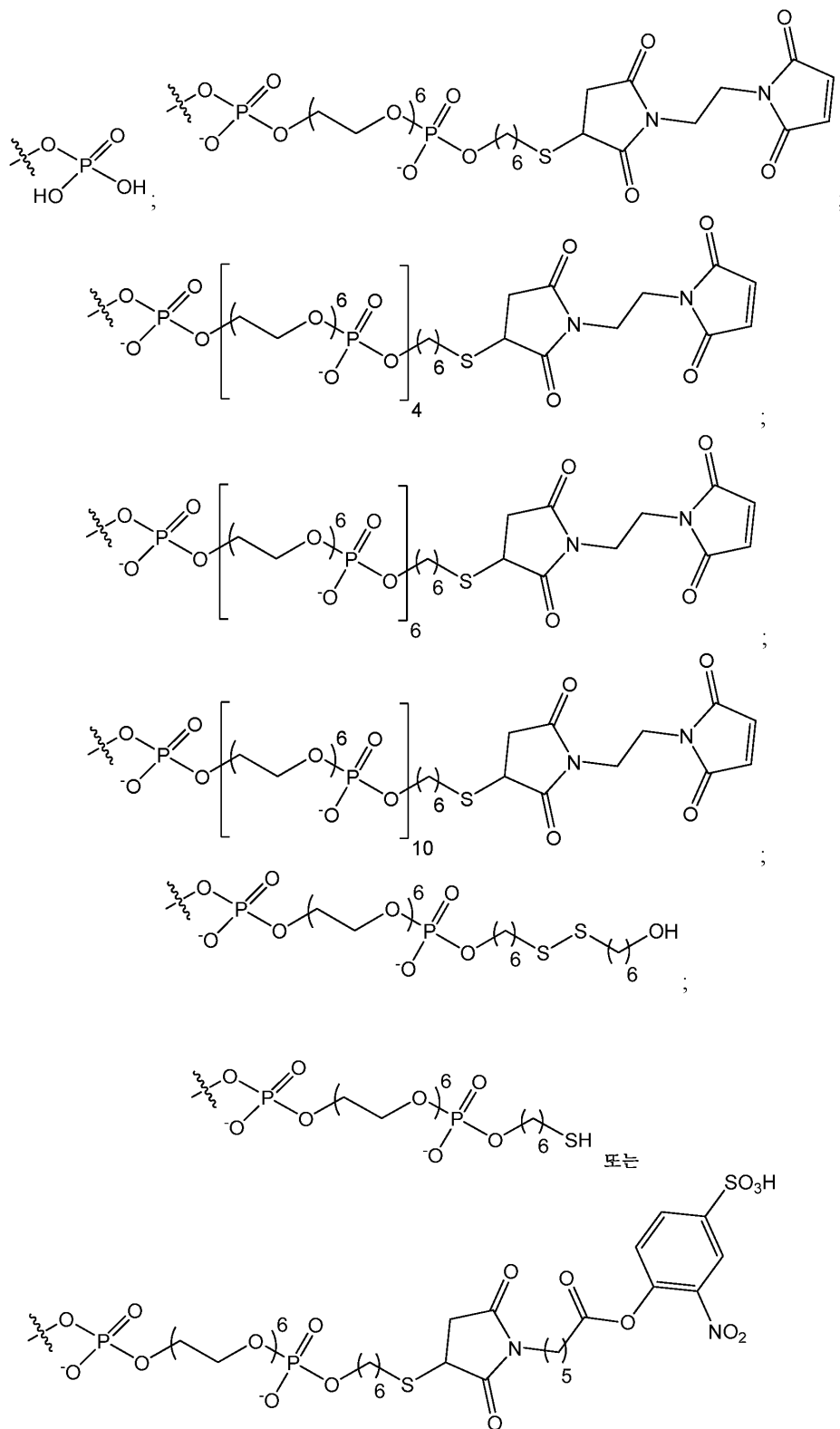
청구항 57

제56항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 압식시맙, 아달리무맙, 알렘투주맙, 알리로쿠맙, 아비박탐, 바실릭시맙, 벤달리주맙, 베즐로톡수맙, 블리나투모맙, 브로달루맙, 부로수맙, 카나키누맙, 사플라시주맙, 세르톨리주맙 페골, 다클리주맙, 데노수맙, 두필루맙, 에쿨리주맙, 에미시주맙, 에레누맙, 에볼로쿠맙, 프레마네주맙, 갈카네주맙, 골리무맙, 구셀쿠맙, 이발리주맙, 이다루시주맙, 인플릭시맙, 이톨리주맙, 익세키주맙, 라나텔루맙, 로키

베트맵, 메폴리주맵, 나탈리주맵, 오빌톡삭시맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 라니비주맵, 락시바쿠맵, 레슬리주맵, 르맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 사틸루맵, 세쿠키누맵, 틸드라키주맵, 티오맵, 토실리주맵, 우스테키누맵, 베돌리주맵, 아브릴루맵, 악톡수맵, 아두카누맵, 아파세비쿠맵, 아펠리모맵, 아니프롤루맵, 안루킨주맵 (IMA-638), 아셀리주맵, 아토롤리무맵, 바피뉴주맵, BCD-100, 버틸리무맵, 베실레소맵, 비시로맵, 비마그루맵, 비메키주맵, 비르타미맵, 블레셀루맵, 블로소주맵, 보코시주맵, 브라지쿠맵, 브리아키누맵, 브롤루시주맵, 카를루맵, 카로톡시맵, 세텔리주맵, 클라자키주맵, 크레놀릭시맵, 콘시주맵, 코스프로빅시맵, CR6261, 크레네주맵, 크리잔리주맵, 크로테두맵, 데파톡시주맵, 마포도틴, 데를로톡시맵 비오틴, 데자미주맵, 디리다부맵, 도마그로주맵, 두시기투맵, 에크로멕시맵, 에도바코맵, 에팔리주맵, 에폰구맵, 엘텔루맵, 엘레자누맵, 에노키주맵, 엠티네주맵, 예를리주맵, 에트롤리주맵, 에비나쿠맵, 엑비비루맵, 파놀레소맵, 파랄리모맵, 파리시맵, 파시누맵, 펠비주맵, 페자키누맵, 플란보투맵, 플레티쿠맵, 플로테투주맵, 폰톨리주맵, 포라비루맵, 프로보시맵, 플라누맵, 간테네루맵, 가빌리모맵, 게보키주맵, 김실루맵, 고밀릭시맵, 고수라네맵, 이아날루맵, 인클라쿠맵, 이놀리모맵, 이오맵-B, 켈릭시맵, 램팔리주맵, 란도그로주맵, 라르카빅시맵, 레브리키주맵, 렌버비맵, 레르델리무맵, 레톨리주맵, 리비비루맵, 리젤리주맵, 로텔시주맵, 롤리주맵 페골, 마르스타시맵, 마브릴리무맵, 메텔리무맵, 미리키주맵, 모타비주맵, 무로모납 CD3, 네바쿠맵, 네물리주맵, NEOD001, 니르세비맵, 오둘리모맵, 올렌달리주맵, 올로키주맵, OMS721, 오피시누맵, 오르티쿠맵, 오텔릭시주맵, 오티리맵, 옥셀루맵, 오자네주맵, 오조랄리주맵, 파기박시맵, 파노바쿠맵, 파스쿨리주맵, 파테클리주맵, PDR001, 페라키주맵, 펙셀리주맵, 플라쿨루맵, 플로잘리주맵, 포네주맵, 포르가빅시맵, 프라시네주맵, 프털릭시맵, PRO 140, 켈리주맵, 라피비루맵, 탈판시주맵, 라네베트맵, 라바갈리맵, 라불리주맵, 레파네주맵, 레가비루맵, 렐라틀리맵, 리누쿠맵, 리산키주맵, 롤레두맵, 로모소주맵, 론탈리주맵, SA237, 사트랄리주맵, 세비루맵, SHP647, 시팔리무맵, 심투주맵, 시폴리주맵, 시루쿠맵, 솔라네주맵, 소넵시주맵, 스파르탈리주맵, 스타물루맵, 술레소맵, 수프타부맵, 수팀리맵, 수비주맵, 수브라톡수맵, 타도시주맵, 탈리주맵, 탐투베트맵, 타네주맵, 테피바주맵, 텔리모맵 아리톡스, 테넬릭시맵, 테폴리주맵, 테프로투무맵, 테제켈루맵, 티불리주맵, 토랄리주맵, 트랄로키누맵, 트레보그루맵, 투비루맵, 울로쿠플루맵, 우르톡사주맵, 바리사쿠맵, 베팔리모맵, 베센쿠맵, 비실리주맵, 보라릴리주맵, 줄리모맵 아리톡스, 트라스투주맵, 겐투주맵, 브렌톡시맵, 보르세투주맵, 로르보투주맵, 칸투주맵, 비바투주마보르 이노투주맵, 또는 바다스톡시맵인, 화합물.

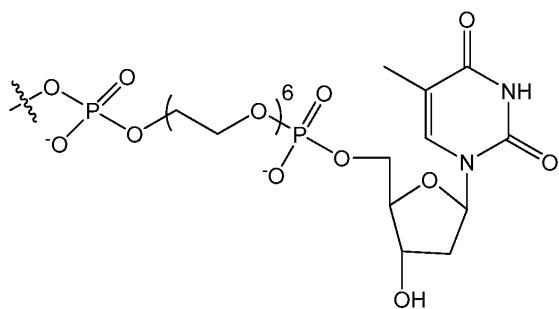
청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 이 하기 구조 중 하나를 갖는, 화합물:



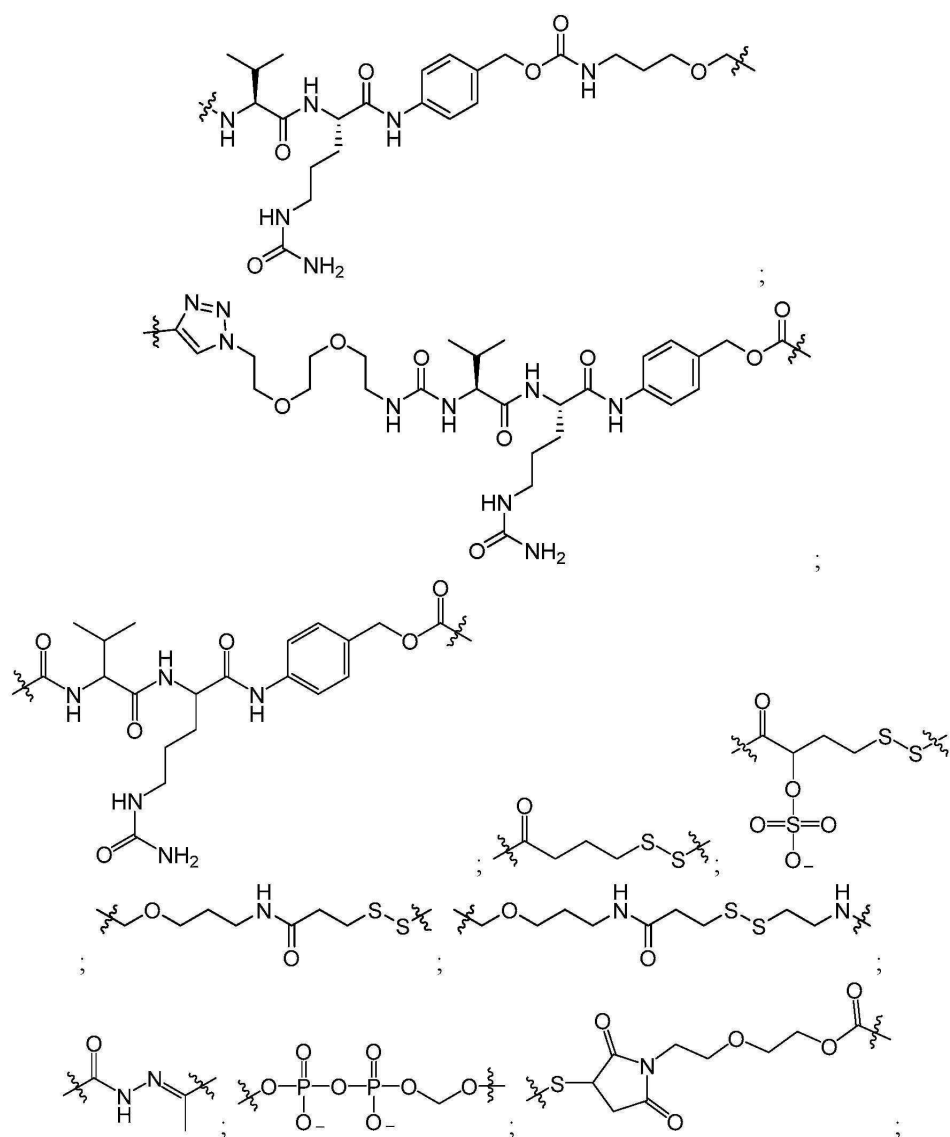
청구항 59

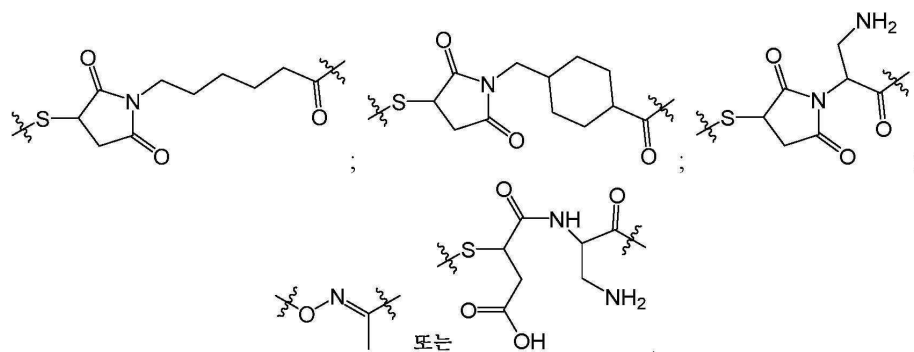
제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 하기 구조를 갖는, 화합물:



청구항 60

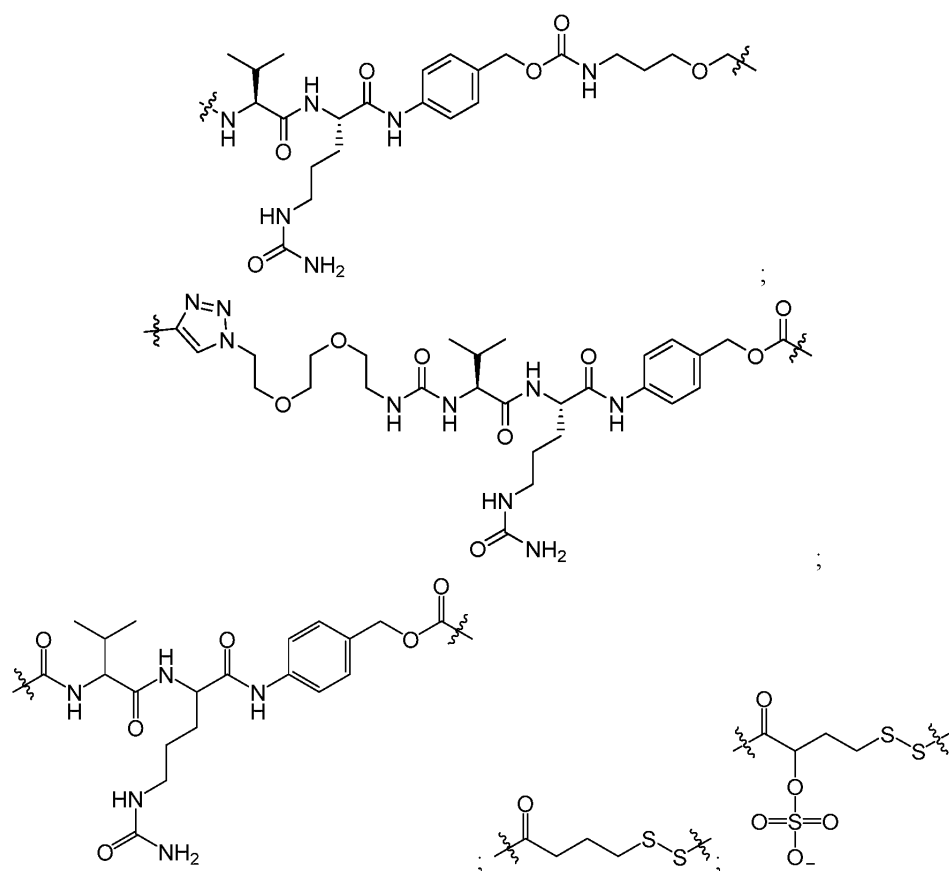
제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 이 하기 구조 중 하나를 포함하는, 화합물:

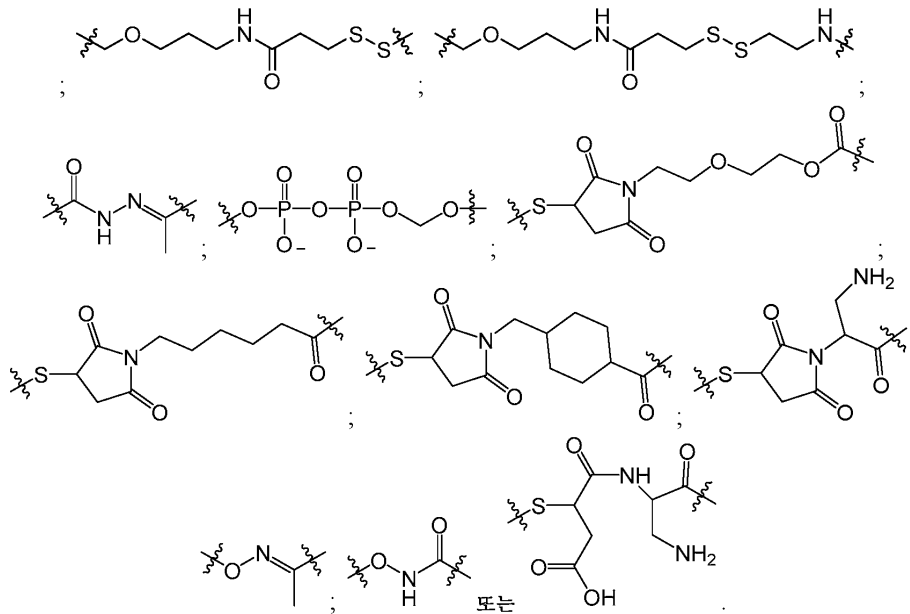




청구항 61

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 하기 구조 중 하나를 포함하는 화합물:





청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 m 이 1 내지 15의 정수인, 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 m 이 1 내지 10의 정수인, 화합물.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 m 이 1 내지 5의 정수인, 화합물.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 m 이 1 내지 15의 정수인, 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 m 이 1 내지 10의 정수인, 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 m 이 1 내지 5의 정수인, 화합물.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1 내지 100의 정수인, 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1 내지 10의 정수인, 화합물.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 M 이 항신생물제, 에네디인 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제 또는 알킬화제인, 화합물.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 M이 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 또는 알킬화제인, 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, M이, 각 발생에서, 독립적으로 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제 또는 알킬화제인, 화합물.

청구항 73

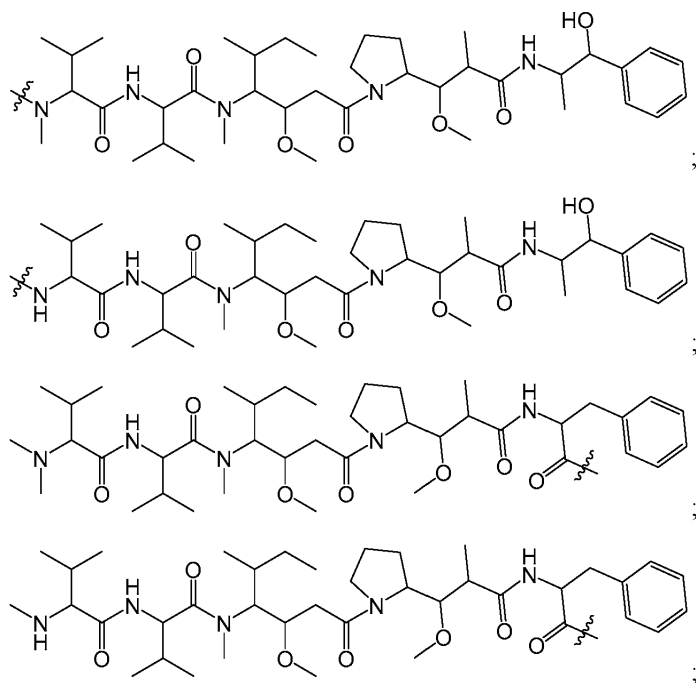
제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, M이, 각 발생에서, 독립적으로 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 또는 알킬화제인, 화합물.

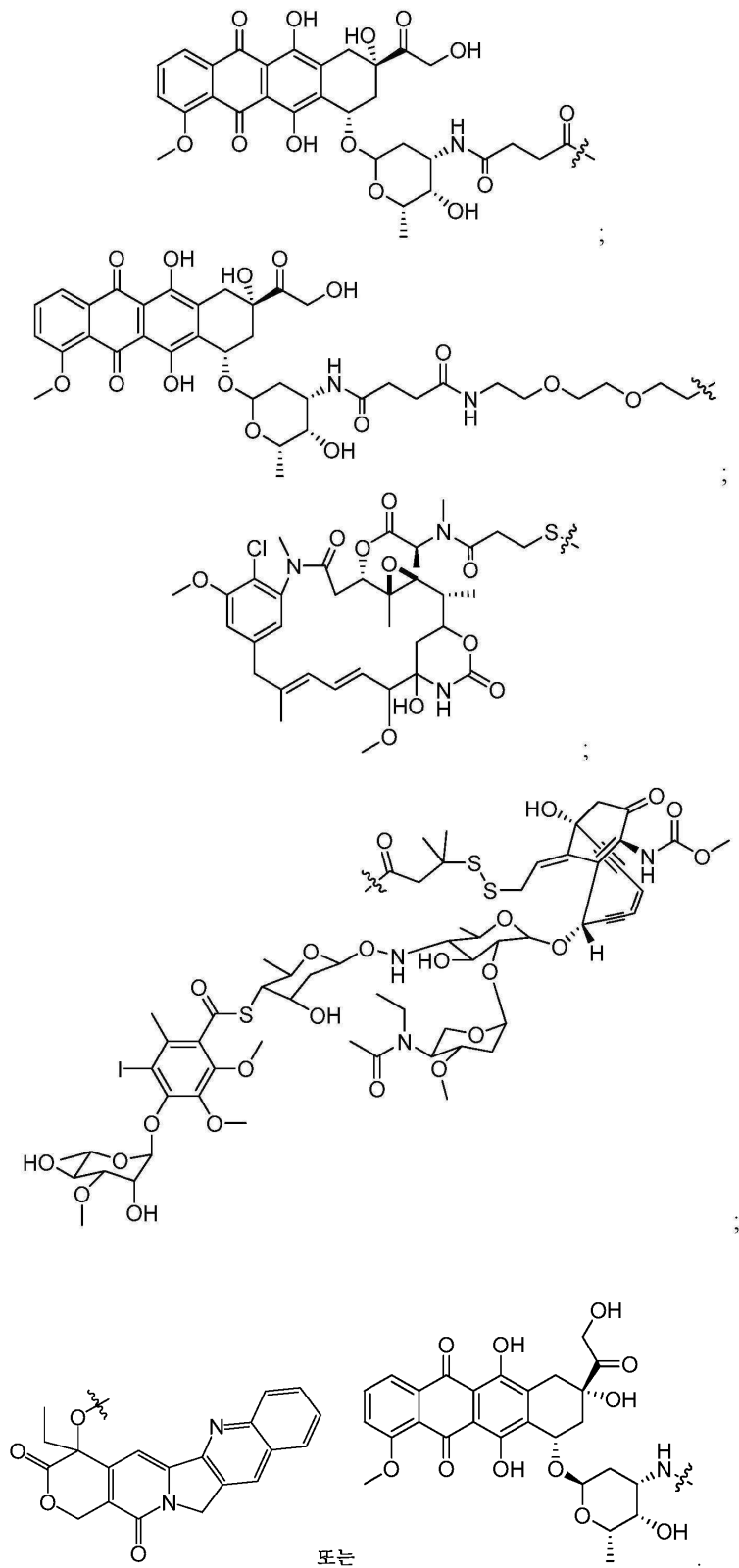
청구항 74

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 M이 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파클리탁솔, SN-38, 칼리케아미신, 안트라마이신, 아베이마이신, 시카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오텐라마이신 A, 네오텐라마이신 B, 포토텐라마이신 프로트라카르신, 시바노미신, 시비로마이신, 토마마이신, 머탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프토텐신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토텐칸, 기마테칸, 벨로테칸, 및 루비테칸으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 75

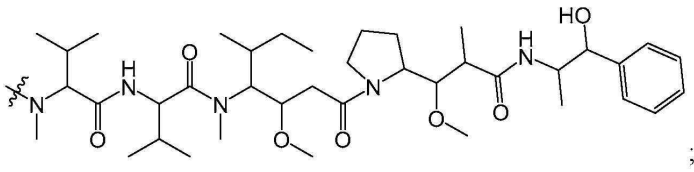
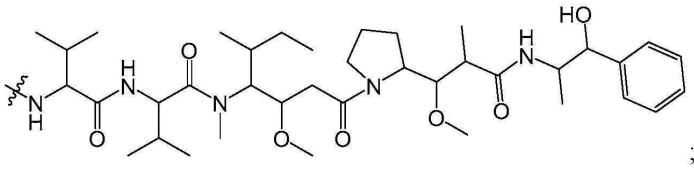
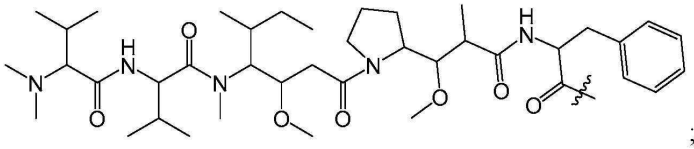
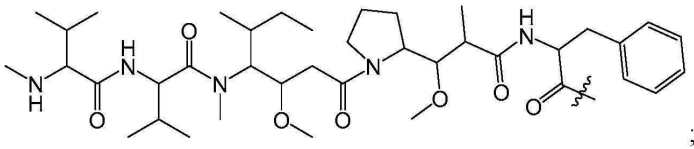
제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 발생의 M이 하기 구조 중 하나를 갖는, 화합물:

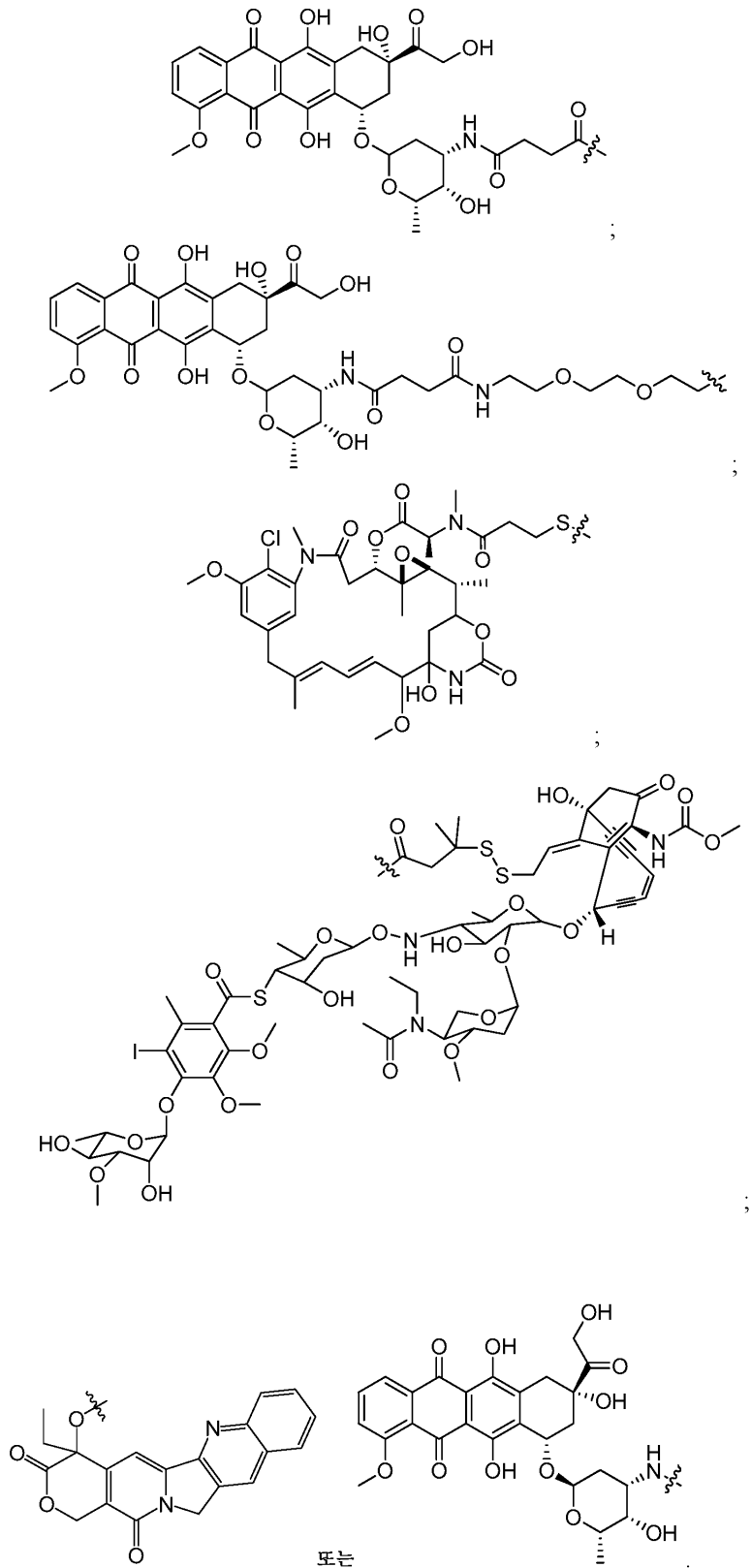




청구항 76

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 각 발생의 M이 하기 구조 중 하나를 갖는, 화합물:





청구항 77

표 2로부터 선택되는 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 79

치료학적 유효량의 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제78항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여함을 포함하는, 질환을 치료하는 방법으로서, 적어도 하나의 M이 상기 질환을 치료하는데 효과적인 생물학적 활성 모이어티인, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 각각의 M이 상기 질환을 치료하는데 효과적인 생물학적 활성 모이어티인, 방법.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 질환이 암인, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 암이 유방 암, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 다발 골수종, 위 암, 신장 세포암종, 고형 종양, 난소 암, 전립선 암, 결장직장 암, 췌장 암, 소세포 폐 암, 미만성 거대 B-세포 림프종, 신생물, 요로 암, ALL, CLL, 아교모세포종, 호지킨 림프종, 림프종, 중피종, 비-소세포 폐 암, 재발성 두경부 암, 또는 이의 조합인, 방법.

청구항 83

제79항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제, 알킬화제 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 추가 치료학적 제제를 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 84

제79항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제, 알킬화제 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 추가 치료학적 제제를 투여함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 85

제83항에 있어서, 상기 추가 치료학적 제제가 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파클리탁솔, SN-38, 칼리케아미신, 안트라마이신, 아베이마이신, 시카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오프트라마이신 A, 네오프트라마이신 B, 포토프트라마이신 프로트라카르신, 시바노미신, 시비로마이신, 토마마이신, 머탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸, 및 루비테칸을 포함하는, 방법.

청구항 86

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 질환 생물학적 활성 모이어티가 단백질을 분해하는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 단백질이 아밀로이드 또는 타우 단백질인, 방법.

청구항 88

제79항, 제80항, 제86항, 또는 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 아밀로이드증 또는 알츠하이머병인, 방법.

청구항 89

제79항, 제80항, 제86항, 또는 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 전립선 암, 췌장 암, 또는 유방 암인, 방법.

청구항 90

제79항, 제80항, 제86항, 또는 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 종양학적, 심혈관, 신장, 대사, 또는 호흡기 질환인, 방법.

청구항 91

제79항, 제80항, 제86항, 또는 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 폐 질환 또는 중추신경계 질환인, 방법.

청구항 92

제79항, 제80항, 제86항, 또는 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 전이성 거세-저항 전립선 암 또는 전이성 유방 암인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

배경

[0002]

분야

[0003]

본원 개시내용의 실시형태는 일반적으로 스페이싱 그룹을 갖는 이량체성 및 중합체성 생물학적 활성 화합물, 및 이들의 제조 방법 및 다양한 치료학적 방법에서 용도를 지시한다.

배경 기술

[0004]

관련 기술의 설명

[0005]

표적화된 약물 접합체는, 예를 들면, 화학요법과는 달리, 오프-타겟(off-target) 활성이 거의 없거나 없이, 약물을 표적 세포에 전달한다. 전형적으로, 표적화된 약물 접합체는 생물학적 활성 페이로드 또는 약물에 링크된 표적화 분자를 포함한다. 고유한 표적화 능력을 생물학적 활성 약물의 치료학적 효과와 조합하여, 접합체는 약물 단독을 의도하는 표적으로 전달할 수 있고, 잠재적 부작용을 최소화할 수 있다.

[0006]

항체-약물 접합체 (Antibody-drug conjugates; ADCs)는 예를 들면 암 치료에 대해 특히 관심 대상이 되는 표적화된 약물 접합체의 하나의 부류이다. 암 치료를 위한 ADC는 다른 화학요법제를 넘어서서 수개의 이점을 갖는 치료제를 제공하기 위해 모노클로날 항체의 표적화 특징을 세포독성 제제의 암-사멸 능력과 함께 병행한다. 그러나, ADC 작제물(constructs), 특히 항체 및 약물 사이의 화학적 링커의 복잡성에 관련된 도전은, 신규하고 효과적인 치료제의 개발에 상당한 어려움을 야기하였다. 첫번째 ADC가 2001에 승인되었지만, 다음 ADC가 승인되기 까지 거의 10년이 걸렸다. 현재, 단지 Adcetris[®], Besponsa[®], Enhertu[®], Mylotarg[®], Padcev[®], Polivy[®], 및 Kadcyla[®]가 전세계적으로 시판된다 (Zevalin[®]은 중국에서만 승인되었다).

[0007]

따라서, 고도의 치료학적 인덱스를 갖는 강력한, 표적화 약물 접합체에 대한 기술에서 필요하다. 본원 개시내용은 이러한 필요성을 완수하고, 추가로 관련된 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0008]

간단한 요지

[0009]

간단히, 본원 개시내용의 실시형태는 일반적으로 생체내 생물학적 활성 모이어티의 전달에 유용한 화합물을 지시한다. 특정한 예는 종양 세포와 같은 표적에 선택적 전달을 가능하게 하는 형광 및/또는 유색 염료를 임의로 포함하는 표적화된 약물 접합체를 포함한다. 이러한 분자를 제조하기 위한 방법 및 시약 뿐만 아니라 이를 필요로 하는 환자에게 치료학적 치료를 제공하는 이의 용도가 또한 기재된다.

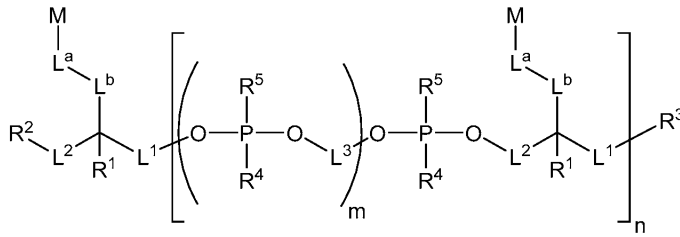
[0010]

본원에 개시된 화합물의 실시형태는 공통 주쇄에 링커 ("L^a" 및/또는 "L^b")에 의해 공유 링크된 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티를 포함한다. 추가로, 본원에 기재된 특정 실시형태는 동일한 화합물 내에 다중 생물학적 활성 모이어티를 갖는 화합물을 제공하고, 추가로 임의로 표적 모이어티를 포함할 수 있다. 생물학적 모이어티

는 동일하거나 상이할 수 있고, 단일 제제 또는 단일 화합물의 투여에 의한 병용 치료를 가능하게 한다.

하나의 실시형태에서, 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 입체이성체, 호변체 또는 염이 제공된다:

구조 (I)



상기 구조 (I)에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^a , L^b , L^1 , L^2 , L^3 , M , m , 및 n 은 본원에 정의되어 있다. 구조 (I)의 화합물은 다양한 치료 방법을 위한 치료학적 제제로서의 용도를 포함하는 다수의 적용에서 유용성을 발견한다.

또한 또다른 실시형태에서 구조 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물이 제공된다.

또다른 실시형태에서, 질환의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 구조 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여함을 포함하고, 상기 구조에서, 각각의 M 은 독립적으로 상기 질환을 치료하는데 효과적인 생물학적 활성 모이어티이다.

본원 개시내용의 이들 및 다른 측면은 하기 상세한 설명을 참조하여 명백해 질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

하기 설명에서, 특정한 구체적인 상세한 설명은 본원 개시내용의 다양한 실시형태의 완전한 이해를 제공하기 위해 기재된다. 그러나, 당해 기술 분야의 숙련가는 본원 개시내용을 이러한 상세한 설명 없이 실행할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

문맥에서 달리 요구하지 않는 한, 본원 명세서 및 청구범위에 걸쳐서, 단어 "포함하다(comprise)" 및 이의 변형, 예를 들면, "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 개방적이고 포괄적인 의미로 해석되어야 하고, 즉, "이에 제한되는 것은 아니지만 포함함(including, but not limited to)"으로 해석되어야 한다.

이러한 명세서에 걸쳐서 "하나의 실시형태(one embodiment)" 또는 "하나의 실시형태(an embodiment)"에 대한 언급은 실시형태와 연관된 구체적인 특징, 구조 또는 특성이 본원 개시내용의 적어도 하나의 실시형태 내에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본원 명세서에 걸쳐 다양한 곳에 나타난 구절 "하나의 실시형태에서" 또는 "하나의 실시형태에서"는 반드시 모두 동일한 실시형태를 언급하는 것은 아니다. 추가로, 구체적인 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

"아미노"는 $-NH_2$ 그룹을 언급한다.

"카복시"는 $-CO_2H$ 그룹을 언급한다.

"시아노"는 $-CN$ 그룹을 언급한다.

"포밀"은 $-C(=O)H$ 그룹을 언급한다.

"하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-OH$ 그룹을 언급한다.

"이미노"는 $=NH$ 그룹을 언급한다.

"니트로"는 $-NO_2$ 그룹을 언급한다.

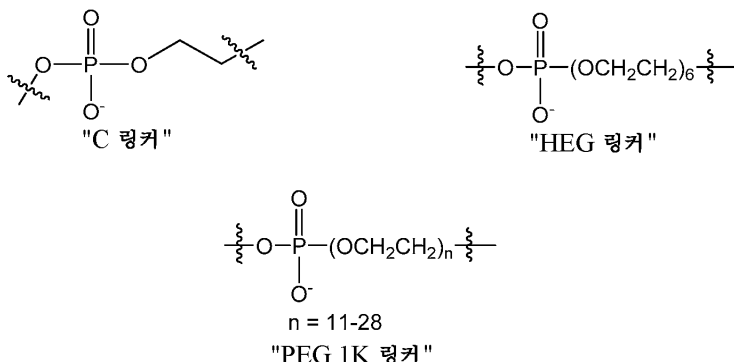
"옥소"는 $=O$ 그룹을 언급한다.

"설프하이드릴", "티올" 또는 "티오"는 $-SH$ 그룹을 언급한다.

- [0032] "티옥소"는 =S 그룹을 언급한다.
- [0033] "알킬"은, 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 불포화를 포함하지 않고, 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)를 갖는, 직선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 그룹을 언급하고, 이는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되고, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸 (t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알킬 그룹은 임의로 치환된다.
- [0034] "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇠"는 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 불포화를 포함하지 않고, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 라디칼 그룹에 분자의 나머지를 링크하는 직선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 언급하고, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌, 프로피닐렌, n-부티닐렌 등이다. 알킬렌 쇠는 분자의 나머지에 단일 결합을 통해 그리고 라디칼 그룹에 단일 결합을 통해 부착된다. 분자의 나머지에 그리고 라디칼 그룹에 알킬렌 쇠의 부착점은 쇠 내에 하나의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통과하여 존재할 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알킬렌은 임의로 치환된다.
- [0035] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 쇠"는, 탄소 및 수소로만 이루어지고, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 라디칼 그룹에 분자의 나머지를 링크하는 직선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 언급하고, 예를 들면, 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌 등이다. 알케닐렌 쇠는 분자의 나머지에 단일 결합을 통해 그리고 라디칼 그룹에 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 부착된다. 분자의 나머지에 대한 그리고 라디칼 그룹에 대한 알케닐렌 쇠의 부착점은 쇠 내에서 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통과하여 존재할 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알케닐렌은 임의로 치환된다.
- [0036] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 쇠"는 탄소 및 수소로만 이루어지고, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 라디칼 그룹에 분자의 나머지를 링크하는 직선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 언급하고, 예를 들면, 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌 등이다. 알키닐렌 쇠는 분자의 나머지에 단일 결합을 통해 그리고 라디칼 그룹에 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 부착된다. 분자의 나머지에 대한 그리고 라디칼 그룹에 대한 알키닐렌 쇠의 부착점은 쇠 내에서 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통과하여 존재할 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알키닐렌은 임의로 치환된다.
- [0037] "알킬에테르"는 상기 정의된 임의의 알킬 그룹을 언급하고, 여기서, 적어도 하나의 탄소-탄소 결합은 탄소-산소-탄소 결합으로 대체된다. 탄소-산소-탄소 결합은 말단 상에 존재할 수 있거나 (알콕시 그룹에서처럼), 탄소-산소-탄소 결합은 내부에 존재할 수 있다 (즉, C-O-C). 알킬에테르는 적어도 하나의 탄소-산소-탄소 결합을 포함하지만, 하나 초과인 탄소-산소-탄소 결합을 포함할 수 있다. 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 알킬에테르의 의미 내에 포함된다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알킬에테르 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 알킬에테르는 알콜 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 로 치환되고, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 각각은 구조 (I)의 화합물에 정의되어 있다.
- [0038] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 상기 정의된 알킬 그룹이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알콕시 그룹은 임의로 치환된다.
- [0039] "알콕시알킬에테르"는 화학식 $-OR_aR_b$ 의 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 상기 정의된 알킬렌 그룹이고, R_b 는 본원에 정의된 알킬에테르 그룹이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알콕시알킬에테르 그룹은, 임의로 치환되고, 예를 들면, 알콜 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 로 치환되고, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 각각은 구조 (I)의 화합물에 정의되어 있다.
- [0040] "헤테로알킬"은 적어도 하나의 헤테로원자 (예를 들면, Si, N, O, P 또는 S)를 알킬 그룹 내에 또는 알킬 그룹의 말단에 포함하는 상기 정의된 알킬 그룹을 언급한다. 일부 실시형태에서, 헤테로원자는 알킬 그룹 내에 존재한다 (즉, 헤테로알킬은 적어도 하나의 탄소-[헤테로원자]_x-탄소 결합을 포함하고, 여기서, x는 1, 2 또는 3이다). 다른 실시형태에서, 헤테로원자는 알킬 그룹의 말단에 존재하고, 이에 따라, 분자의 나머지에 알킬 그룹을 연결하는 역할을 하고 (예를 들면, M1-H-A), 여기서, M1은 분자의 부분이고, H는 헤테로원자이고, A는 알킬 그룹이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로알킬 그룹은 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬 그룹은 임의로 인-산소 결합, 예를 들면, 포스포디에스테르 결합을 임의로 포함하는 에틸렌 옥사이드 (예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드)를 포함한다.

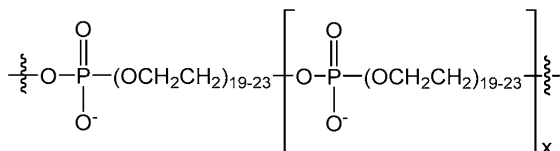
[0041] "헤테로알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 상기 정의된 헤테로알킬 그룹이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로알콕시 그룹은 임의로 치환된다.

[0042] "헤테로알킬렌"은 알킬렌쇄 내에서 또는 알킬렌쇄의 말단에서 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들면, Si, N, O, P 또는 S)를 포함하는 상기 정의된 알킬렌 그룹을 언급한다. 일부 실시형태에서, 헤테로원자는 알킬렌쇄 내에 존재한다(즉, 헤테로알킬렌은 적어도 하나의 탄소-[헤테로원자]-탄소 결합을 포함하고, 여기서, x는 1, 2 또는 3이다). 다른 실시형태에서, 헤테로원자는 알킬렌의 말단에 존재하고, 이에 따라, 알킬렌을 분자의 나머지에 연결하는 역할을 한다(예를 들면, M1-H-A-M2, 여기서, M1 및 M2는 분자의 부분이고, H는 헤테로원자이고, A는 알킬렌이다). 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로알킬렌 그룹은 임의로 치환된다. 예시적인 헤테로알킬렌 그룹은 에틸렌 옥사이드(예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드) 및 하기에 나타낸 "C", "HEG", 및 "PEG 1K" 링크 그룹을 포함한다:



[0043]

[0044] 상기 C-링커, HEG 링커 및/또는 PEG 1K 링커의 다량체(multimer)는 헤테로알킬렌 링커의 다양한 실시형태에 포함된다. PEG 1K 링커의 일부 실시형태에서, n은 19-25의 범위이고, 예를 들면 n은 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25이다. 다량체는, 예를 들면, 하기 구조를 포함할 수 있다:



[0045]

[0046] 상기 화학식에서, x는 0 또는 0 초과와 정수이고, 예를 들면, x는 0-100의 범위이다(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10).

[0047] "헤테로알케닐렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 상기 정의된 헤테로알킬렌이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로알케닐렌 그룹은 임의로 치환된다.

[0048] "헤테로알키닐렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 헤테로알킬렌이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로알키닐렌 그룹은 임의로 치환된다.

[0049] "헤테로원자 링커"에 관련하여 "헤테로원자"는 하나 이상의 헤테로원자로 이루어진 링커 그룹을 언급한다. 예시적인 헤테로원자 링커는 Si, O, N, P 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단일 원자, 및 다중 헤테로원자, 예를 들면 화학식 $-P(O^-)(=O)O^-$ 또는 $-OP(O^-)(=O)O^-$ 를 갖는 링커 및 다량체 및 이의 조합을 포함한다.

[0050] "포스페이트"는 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 OH, O^- 또는 OR_c 이고; R_b 는 OH, O^- , OR_c , 티오포스페이트 그룹 또는 추가 포스페이트 그룹이고, 여기서, R_c 는 카운터이온(예를 들면, Na^+ 등)이다.

[0051] "포스포알킬"은 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 OH, O^- 또는 OR_c 이고; R_b 는 -O알킬이고, R_c 는 카운터이온(예를 들면, Na^+ 등)이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 포스포알킬 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 포스포알킬 그룹에서 -O알킬 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는

$-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 중 하나 이상으로 임의로 치환되고, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 각각은 구조 (I)의 화합물에 정의되어 있다.

[0052] "포스포알킬에테르"는 $-OP(=O)(R_a)R_b$ 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 OH , O^- 또는 OR_c 이고; R_b 는 $-O$ 알킬에테르이고, R_c 는 카운터이온 (예를 들면, Na^+ 등)이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 포스포알킬에테르 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 포스포알킬에테르 그룹에서 $-O$ 알킬에테르 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 중 하나 이상으로 임의로 치환되고, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 각각은 구조 (I)의 화합물에 정의되어 있다.

[0053] "티오포스페이트"는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 O 또는 S 이고, R_b 는 OH , O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고; R_c 는 OH , SH , O^- , S^- , OR_d , SR_d , 포스페이트 그룹 또는 추가 티오포스페이트 그룹이고, 여기서, R_d 는 카운터이온 (예를 들면, Na^+ 등)이고, 단: i) R_a 는 S 이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이고; iii) R_c 는 SH , S^- 또는 SR_d 이고; 또는 iv) i), ii) 및/또는 iii)의 조합이다.

[0054] "티오포스포알킬"은 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 O 또는 S 이고, R_b 는 OH , O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고; R_c 는 $-O$ 알킬이고, 여기서, R_d 는 카운터이온 (예를 들면, Na^+ 등)이고, 단: i) R_a 는 S 이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이고; 또는 iii) R_a 는 S 이고, R_b 는 S^- 또는 SR_d 이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 티오포스포알킬 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 티오포스포알킬 그룹에서 $-O$ 알킬 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 중 하나 이상으로 임의로 치환되고, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 각각은 구조 (I)의 화합물에 정의되어 있다.

[0055] "티오포스포알킬에테르"는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 그룹을 언급하고, 여기서, R_a 는 O 또는 S 이고, R_b 는 OH , O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고; R_c 는 $-O$ 알킬에테르이고, 여기서, R_d 는 카운터이온 (예를 들면, Na^+ 등)이고, 단: i) R_a 는 S 이고; ii) R_b 는 S^- 또는 SR_d 이고; 또는 iii) R_a 는 S 이고, R_b 는 S^- 또는 SR_d 이다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 티오포스포알킬에테르 그룹은 임의로 치환된다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 티오포스포알킬 그룹에서 $-O$ 알킬에테르 모이어티는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬에테르 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 중 하나 이상으로 임의로 치환되고, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 각각은 구조 (I)의 화합물에 정의되어 있다.

[0056] "카보사이클릭"은 3 내지 18개의 탄소 원자를 포함하는 안정한 3- 내지 18-원 방향족 또는 비-방향족 환을 언급한다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 카보사이클릭 환은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고, 이는 융합 또는 브릿지 환 시스템을 포함할 수 있고, 부분 또는 완전 포화될 수 있다. 비-방향족 카보사이클릭 라디칼은 사이클로알킬을 포함하는 반면, 방향족 카보사이클릭 라디칼은 아릴을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 카보사이클릭 그룹은 임의로 치환된다.

[0057] "사이클로알킬"은 안정한 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카보사이클릭 환을 언급하고, 이는 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 융합 또는 브릿지 환 시스템을 포함할 수 있고, 포화 또는 불포화되고, 분자의 나머지에 단일 결합에 의해 부착된다. 모노사이클릭 사이클로알킬은, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은, 예를 들면, 아다만틸, 노르보르닐, 테칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로-[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 사이클로알킬 그룹은 임의로 치환된다.

- [0058] "아릴"은 적어도 하나의 카보사이클릭 방향족 환을 포함하는 환 시스템을 언급한다. 일부 실시형태에서, 아릴은 6 내지 18개의 탄소 원자를 포함한다. 아릴 환은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고, 이는 융합 또는 브릿지 환 시스템을 포함할 수 있다. 아릴은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안테, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌, 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 아릴 그룹은 임의로 치환된다.
- [0059] "헤테로사이클릭"은 1 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3- 내지 18-원 방향족 또는 비-방향족 환을 언급한다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로사이클릭 환은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고, 이는 융합 또는 브릿지 환 시스템을 포함할 수 있고; 헤테로사이클릭 환에서 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 사급화될 수 있고; 헤테로사이클릭 환은 부분 또는 완전 포화될 수 있다. 방향족 헤테로사이클릭 환의 예는 헤테로아릴 (즉, 헤테로아릴은 헤테로사이클릭의 부분집합이다)의 정의에서 하기에 나열된다. 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸로피리미디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지나닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로사이클릭 그룹은 임의로 치환된다.
- [0060] "헤테로아릴"은 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는 5- 내지 14-원 환 시스템을 언급한다. 본원 개시내용의 특정 실시형태의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있고, 이는 융합 또는 브릿지 환 시스템을 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼에서 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 사급화될 수 있다. 이의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2- α]피리디닐, 벤즈옥사졸리노닐, 벤즈이미다졸티오닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 프테리디노닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리디노닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리미디노닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피리도[2,3-d]피리미디노닐, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리노닐, 퀴녹살리닐, 퀴녹살리노닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-오닐, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-오닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐 (즉, 티에닐)을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로아릴 그룹은 임의로 치환된다.
- [0061] "융합"은 적어도 2개의 환을 포함하는 환 시스템을 언급하고, 여기서, 2개의 환은 적어도 하나의 공통 환 원자, 예를 들면 2개의 공통 환 원자를 공유한다. 융합 환이 헤테로사이클릭 환 또는 헤테로아릴 환인 경우, 공통 환 원자(들)는 탄소 또는 질소일 수 있다. 융합 환은 바이사이클릭, 트리사이클릭, 테트라사이클릭 등을 포함한다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "치환된"은, 적어도 하나의 수소 원자 (예를 들면, 1, 2, 3개의 또는 모든 수소 원자)가 결합에 의해 비-수소 원자, 이에 제한되는 것은 아니지만: 할로젠 원자, 예를 들면, F, Cl, Br, 및 I; 하이드록실 그룹, 알콕시 그룹, 및 에스테르 그룹과 같은 그룹 내 산소 원자; 티올 그룹, 티오알킬 그룹, 설펜 그룹, 설폰 그룹, 및 설폭사이드 그룹과 같은 그룹 내 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 엔아민과 같은 그룹 내 질소 원자; 트리알킬실릴 그룹, 디알킬아릴실릴 그룹, 알킬디아릴실릴 그룹, 및 트리아릴실릴 그룹과 같은 그룹 내 규소 원자; 및 다양한 다른 그룹에서 다른 헤테로원자로 대체되는, 상기 그룹 중 어느 것 (예를 들면, 알킬, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌, 알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 포

스포알킬, 포스포알킬에테르, 티오포스포알킬, 티오포스포알킬에테르, 카보사이클릭, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭 및/또는 헤테로아릴)을 의미한다. "치환된"은 또한, 하나 이상의 수소 원자가 고차 결합 (예를 들면, 이중- 또는 삼중-결합)에 의해 헤테로원자, 예를 들면, 옥소, 카보닐, 카복실, 및 에스테르 그룹에서 산소; 및 이민, 옥심, 하이드라존, 및 니트릴과 같은 그룹에서 질소로 대체되는, 상기 그룹 중 어느 것을 의미한다. 예를 들면, "치환된"은, 하나 이상의 수소 원자가 $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, 및 $-SO_2NR_gR_h$ 로 대체되는, 상기 그룹 중 어느 것을 포함한다. "치환된"은 또한, 하나 이상의 수소 원자가 $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 로 대체되는, 상기 그룹 중 어느 것을 의미한다. 상기에서, R_g 및 R_h 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"은, 하나 이상의 수소 원자가 결합에 의해 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 그룹으로 대체되는, 추가로 상기 그룹 중 어느 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 임의의 치환체는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, 여기서, R_a , R_b 및 R_c 각각은 구조 (I)의 화합물에 정의되어 있다. 추가로, 상기 치환체 각각은 또한 상기 치환체 중 하나 이상으로 임의로 치환될 수 있다.

- [0063] "접합" 또는 "생체-접합(bio-conjugation)"은 2개의 분자 사이의 안정한 공유 결합을 형성하기 위한 화학적 전략을 언급한다. 용어 "생체-접합"은 일반적으로 분자 중 하나가 생체분자 (예를 들면, 항체)인 경우에 사용된다. 이러한 전략으로부터 야기되는 생성물 또는 화합물은 접합체이고, 접합되어 있고, 또는 문법적으로 동등한 구절이다.
- [0064] "형광"은 특정한 주파수의 광을 흡수하고, 상이한 주파수의 광을 방출할 수 있는 분자를 언급한다. 형광은 당해 기술분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있다.
- [0065] "유색"은 유색 스펙트럼 (즉, 적색, 황색, 청색 등) 내에 광을 흡수하는 분자를 언급한다.
- [0066] "링커"는 분자를 동일한 분자의 또다른 부분에 또는 상이한 분자, 모이어티 또는 고체 지지체 (예를 들면, 미립자)에 연결하는, 적어도 하나의 원자, 예를 들면, 탄소, 산소, 질소, 황, 인 및 이의 조합의 인접한 쌍을 언급한다. 링커는 분자를 공유 결합 또는 다른 수단, 예를 들면, 이온 또는 수소 결합 상호작용을 통해 연결할 수 있다.
- [0067] 용어 "생체분자"는 임의의 다양한 생물학적 물질 중 어느 것을 언급하고, 핵산, 탄수화물, 아미노산, 폴리펩타이드, 당단백질, 호르몬, 압타머 및 이의 혼합물을 포함한다. 보다 특히, 상기 용어는, 제한없이, RNA, DNA, 올리고뉴클레오타이드, 변형된 또는 유도된 뉴클레오타이드, 효소, 수용체, 프리온, 수용체 리간드 (호르몬을 포함함), 항체, 항원, 및 독소, 뿐만 아니라 박테리아, 바이러스, 혈구, 및 조직 세포를 포함함을 의도한다. 본원 개시내용의 일부 실시형태에서, 예시적인 접합체 (예를 들면, 이에 링크된 생체분자를 갖는 구조 (I)의 화합물)를, 본원에 추가로 기술한 바와 같이, 생체분자를, 생체분자가 화합물에 임의의 이용가능한 원자 또는 관능성 그룹, 예를 들면, 아미노, 하이드록시, 카복실, 또는 설프하이드릴 그룹을 통해 생체분자 상에서 부착될 수 있도록 반응성 그룹을 갖는 화합물과 접촉시켜, 제조한다.
- [0068] "반응성 그룹"은 두번째 반응성 그룹 (예를 들면, "상보적 반응성 그룹(complementary reactive groups)")과 반응하여, 예를 들면 변위, 산화, 환원, 첨가 또는 첨가환화 반응에 의해 하나 이상의 공유 결합을 형성할 수 있는 모이어티이다. 예시적인 반응성 그룹은 표 1에 제공되고, 예를 들면, 친핵체, 친전자체, 디엔, 친디엔체(dienophiles), 알데히드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴, 디설프라이드, 설프닐 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화된 에스테르, 케톤, α, β -불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드, α -할로아미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴, 티이탄 등을 포함한다.
- [0069] "고체 지지체(solid support)"는 분자의 고체-상 지지체에 대해 당해 기술분야에 공지된 임의의 고체 기질을 언급하고, 예를 들면, "미립자"는 본원 개시내용의 화합물에 부착을 위해 유용한 임의의 다수의 작은 입자를 언급하고, 이는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 유리 비드, 자기 비드, 중합체성 비드, 비-중합체성 비드 등을 포함한다. 특정 실시형태에서, 미립자는 폴리스티렌 비드를 포함한다.

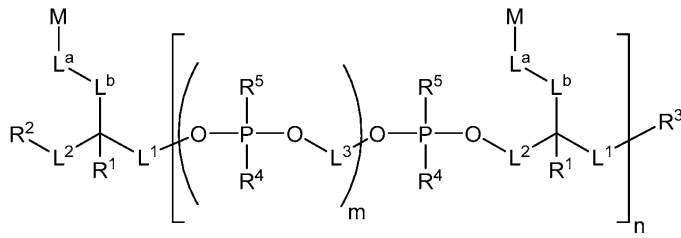
- [0070] "고체 지지체 잔기"는, 분자가 고체 지지체로부터 절단되는 경우, 분자에 부착되어 남아있는 관능성 그룹을 언급한다. 고체 지지체 잔기는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 고체 지지체 및 이에 대한 분자를 링크하는 그룹의 구조를 기반으로 하여 용이하게 유도될 수 있다.
- [0071] "표적화 모이어티"는 특정한 표적, 예를 들면, 중앙 세포 항원과 선택적으로 결합 또는 회합하는 모이어티이다. "선택적으로" 결합 또는 회합함은 표적화 모이어티가 다른 표적에 비해 목적하는 표적에 우선적으로 회합 또는 결합하는 것을 의미한다. 예를 들면, 선택적으로 결합함은, 일부 실시형태에서, 다른 표적에 대해 적어도 1.5 회, 2 회, 3 회, 4 회, 5 회, 6 회, 7 회, 8 회, 9 회, 10 회, 20 회, 30 회, 40 회, 50 회, 60 회, 70 회, 80 회, 90 회, 또는 적어도 100 회 초과로 목적하는 표적에 회합하거나 결합하는, 표적 모이어티, 또는 이를 포함하는 집합체를 의미한다. 일부 실시형태에서 본원에 개시된 화합물은, 화합물을 목적하는 표적, 예를 들면, 중앙 세포 항원과 선택적으로 결합하거나 회합하고 이에 따라 생물학적 활성 모이어티를 표적화 전달하도록 하기 위한 목적의 표적화 모이어티의 링크를 포함한다. 예시적인 표적화 모이어티는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 항체, 항원, 핵산 서열, 효소, 단백질, 세포 표면 수용체 길항제, 또는 세포 표면 수용체 길항제 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 표적 피쳐(feature)와 세포 상 또는 세포 내에서, 예를 들면 표적 피쳐와 세포막 또는 다른 세포 구조 상에서 선택적으로 결합하거나 회합하여, 이에 따라 생물학적 활성 모이어티를 해당 세포에 또는 세포 내에 전달하도록 하는 모이어티, 예를 들면, 항체이다. 목적하는 생물학적 표적과 선택적으로 결합 또는 회합하는 소형 분자는 또한 특정 실시형태에서 표적화 모이어티로서 고려된다. 당해 기술분야의 숙련가는 다양한 실시형태에서 유용할 수 있는 다른 생물학적 표적, 및 상응하는 표적화 모이어티를 이해할 것이다.
- [0072] "생리적으로 절단가능한 링커(Physiologically cleavable linker)"는, 지시된 방식으로 분할 또는 분리되어 유기체 또는 세포계의 생체내 또는 시험관내 환경에 존재하면서 2개 이상의 분리된 분자를 야기할 수 있는 분자 링크를 언급한다. 일반적으로, 이러한 절단 또는 분열 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 실시형태에서, 생리학적 조건은 효소 조건 (즉, 효소 절단)을 포함한다. 결합 절단 또는 분열은 균일 또는 불균일일 수 있다.
- [0073] 본원에 개시된 실시형태는 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 하나 이상의 원자를 갖는 동위원소-표지된 모든 구조 (I)의 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 개시된 화합물로 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예를 들면, 각각 ^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 포함한다.
- [0074] 동위원소-표지된 구조 (I)의 화합물은 일반적으로 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 하기 및 하기 실시예에서 기재된 것과 유사한 방법에 의해 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적합한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0075] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 단리하고 효력이 있는 치료제로 제형화하는 것을 견뎌내기에 충분히 강한 화합물을 지시하는 것을 의미한다.
- [0076] "임의의" 또는 "임의로"는, 이후에 기술되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것, 및 상기 기술이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, "임의로 치환된 알킬"은, 알킬 그룹이 치환될 수 있거나 치환될 수 없는 것 및 상기 기술이 치환된 알킬 그룹 및 치환이 없는 알킬 그룹 둘 다를 포함하는 것을 의미한다.
- [0077] "염"은 산 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다.
- [0078] "산 부가 염"은 무기산, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포산, 캄포-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 카본산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세박산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 티오시안산,

p-톨루엔설펜산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 함께 형성되는 염을 언급한다.

- [0079] "염기 부가 염"은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 부가하여 제조된 염을 언급한다. 무기 염기로부터 유도된 염은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함한다. 유기 염기로부터 유도된 염은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 1급, 2급, 및 3급 아민, 천연 발생 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함하는 치환된 아민의 염, 예를 들면, 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로케인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베타타민, 벤자민, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.
- [0080] 결정화는 본원에 기재된 화합물의 용매화물을 제조할 수 있다. 본원 개시내용의 실시형태는 본원에 기재된 화합물의 모든 용매화물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은, 본원 개시내용의 화합물 중 하나 이상의 분자를 용매의 하나 이상의 분자와 함께 포함하는 집합체(aggregate)를 언급한다. 용매는 물일 수 있고, 이러한 경우, 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본원 개시내용의 화합물은 수화물로서 존재할 수 있고, 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 트리수화물, 테트라수화물 등, 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태를 포함한다. 본원 개시내용의 화합물은 참(true) 용매화물일 수 있는 반면, 다른 경우에서, 본원 개시내용의 화합물은 단지 부정성(adventitious) 물 또는 또다른 용매를 보유할 수 있거나, 물 플러스 몇몇 부정성 용매의 혼합물일 수 있다.
- [0081] 본원 개시내용의 화합물 (예를 들면, 구조 I의 화합물), 또는 이들의 염, 호변체 또는 용매화물의 실시형태는 하나 이상의 입체중심을 포함할 수 있고, 이에 따라, 절대 입체화학의 측면에서, 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-로서 또는, (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 에난티오머, 부분입체이성체, 및 다른 입체이성체 형태가 발생할 수 있다. 본원 개시내용의 실시형태는 이러한 모든 가능한 이성체, 뿐만 아니라 이들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성체를 키랄 신포 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 통상의 기술, 예를 들면, 크로마토그래피 및 분별 결정을 사용하여 분해할 수 있다. 개별적인 에난티오머의 제조/단리를 위한 통상의 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는, 예를 들면, 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하는 라세미체 (또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 기하학적 비대칭을 발생시키는 다른 특징을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물이 E 및 Z 기하 이성체 둘 다를 포함하는 것을 의도한다. 또한, 모든 호변체 형태가 또한 포함되는 것을 의도한다.
- [0082] "입체이성체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만 상호교환될 수 없는 상이한 3-차원 구조를 갖는 화합물을 언급한다. 본원 개시내용은 다양한 입체이성체 및 이의 혼합물을 고려하고, 분자가 서로에 대해 비-중첩(non-superimposable) 거울상인 2개의 입체이성체를 언급하는 "에난티오머"를 포함한다.
- [0083] "호변체"는 분자의 하나의 원자에서 동일한 분자의 또다른 원자로의 양성자 이동을 언급한다. 본원 개시내용은 임의의 상기 화합물의 호변체를 포함한다. 화합물의 다양한 호변체 형태는 당해 기술분야의 숙련자에게 용이하게 유도할 수 있다.
- [0084] 본원에 사용된 화학 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/Name Version 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 ChemDraw Ultra Version 11.0 소프트웨어 명명 프로그램 (CambridgeSoft)을 사용하는 I.U.P.A.C. 명명법 시스템의 변형된 형태이다. 당해 기술분야의 숙련자에게 친숙한 일반명이 또한 사용된다.
- [0085] 상기 논의된 바와 같이, 본원 개시내용의 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티 및 선택적인 표적화 모이어티 사이에 공유 링커를 포함하는 화합물이 제공된다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 생물학적 활성 모이어티 및 선택적인 표적화 모이어티를 포함하는 화합물을 제조하기 위한 합성 중간체로서 유용한 화합물이 제공된다. 일반적인 표현으로, 본원 개시내용의 실시형태는, 펜던트 생물학적 활성 모이어티를 갖는 중합체를 지시한다. 생물학적 활성 모이어티는 링크 모이어티에 의해 중합체에 링크된다. 또다른 측면에서, 링커는 생물학적 활성 모이어티 및 표적화 모이어티 사이에서 링크를 제공하고, 이는 목적하는 표적에서 생물학적 활성 모이어티의 축적을 증가시키는 작용을 한다. 즉, 생물학적 활성은 의도된 표적에서 축적으로 인해 증가될 수 있고, 동시에 오프-표적 효과가 감소되고, 이에 따라, 치료제의 잠재성 부작용 (예를 들면, 세포독성)을 최소화된다.

[0086] 다른 실시형태에서 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 호변체가 제공된다:

[0087] 구조 (I)



[0089] 상기 구조 (I)에서,

[0090] M은, 각 발생에서, 독립적으로 생물학적 활성 모이어티, 또는 이의 단편, 생물학적 활성 모이어티의 프로드럭, 또는 이의 단편, 형광 염료, 조영제, 또는 방사성동위원소 결합 위치이고, 단, 적어도 하나의 발생의 M은 형광 염료가 아니고;

[0091] L^a 는, 각 발생에서, 독립적으로 임의로 생리학적으로 절단가능한(cleavable) 링커이고, L^b 는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 생리학적으로 비-절단가능한 링커이고, 단, 적어도 하나의 발생의 L^a 및 L^b 는 함께 (즉, $\text{---}L^a\text{---}L^b\text{---}$) 4개 초과를 포함하고;

[0092] L¹ 및 L²는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로방향족 링커이고;

[0093] L³은, 각 발생에서, 독립적으로 3개 초과와 원자 길이의 헥테로알킬렌, 헥테로알케닐렌 또는 헥테로알키닐렌 링 커이고, 상기 헥테로알킬렌, 헥테로알케닐렌 및 헥테로알키닐렌 링커에서 상기 헥테로원자는 O, N 및 S로부터 선택되고;

[0094] R¹은, 각 발생에서, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;

[0095] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, $-OP(=R_a)(R_b)R_c$, Q, 또는 이의 보호된 형태, 또는 L' 이고;

[0096] R^4 는, 각 발생에서, 독립적으로 O^- , S^- , OZ , SZ 또는 $N(R^6)_2$ 이고, 여기서, Z 는 양이온이고, 각각의 R^6 은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[0097] R⁵는, 각 발생에서, 독립적으로 옥소, 티옥소이거나 부재하고;

[0098] R_a 는 0 또는 S이고;

[0099] R_b 는 OH, SH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고;

[0100] R_c는 OH, SH, O⁻, S, OR_d, OL', SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

[0101] R_d는 카운터 이온이고;

[0102] Q는, 각 발생에서, 독립적으로 표적 모이어티 상 보완적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹, 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

[0103] L'는, 각 발생에서, 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합

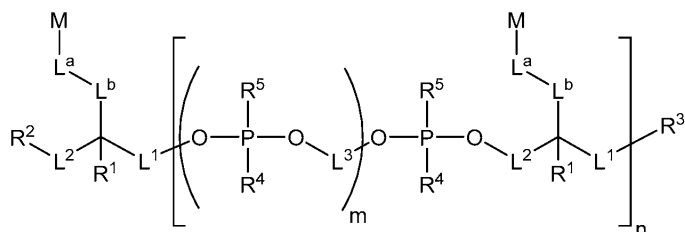
을 포함하는 링커, 뉴클레오시드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 구조 (I)의 추가 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

[0104] m은, 각 발생에서, 독립적으로 0 이상의 정수이고;

[0105] n은 1 이상의 정수이다.

[0106] 다른 실시형태에서 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 호변체가 제공된다:

[0107] 구조 (I)



[0108]

[0109] 상기 구조 (I)에서,

[0110] M은, 각 발생에서, 독립적으로 생물학적 활성 모이어티, 또는 이의 단편, 생물학적 활성 모이어티의 프로드럭, 또는 이의 단편, 형광 염료, 조영제, 또는 방사성동위원소 결합 위치이고, 단, 적어도 하나의 발생의 M은 형광 염료가 아니고;

[0111] L^a는, 각 발생에서, 독립적으로 임의로 생리학적으로 절단가능한 링커이고, L^b는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 생리학적으로 비-절단가능한 링커이고;

[0112] L¹ 및 L²는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로방향족 링커이고;

[0113] L³은, 각 발생에서, 독립적으로 3개 초과 원자 길이의 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고, 상기 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 및 헤테로알키닐렌 링커에서 상기 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 선택되고;

[0114] R¹은, 각 발생에서, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;

[0115] 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'이고;

[0116] R⁴는, 각 발생에서, 독립적으로 O⁻, S⁻, OZ, SZ 또는 N(R⁶)₂이고, 여기서, Z는 양이온이고, 각각의 R⁶은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[0117] R⁵는, 각 발생에서, 독립적으로 옥소, 티옥소이거나 부재하고;

[0118] R_a는 O 또는 S이고;

[0119] R_b는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d 또는 SR_d이고;

[0120] R_c는 OH, SH, O⁻, S⁻, OR_d, OL', SR_d, 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;

[0121] R_d는 카운터 이온이고;

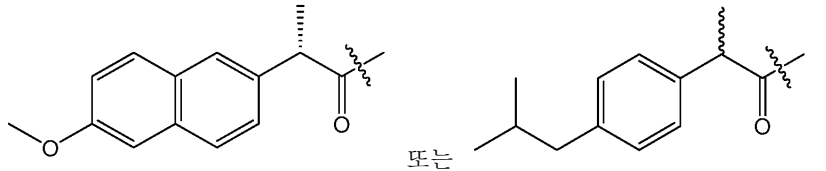
[0122] Q는, 각 발생에서, 독립적으로 표적 모이어티 상 보완적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹, 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;

[0123] L'는, 각 발생에서, 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오타이드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 구조 (I)의 추가 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;

[0124] m은, 각 발생에서, 독립적으로 0 이상의 정수이고;

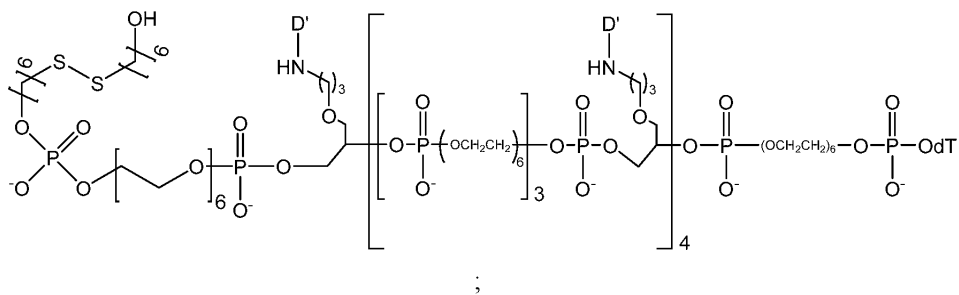
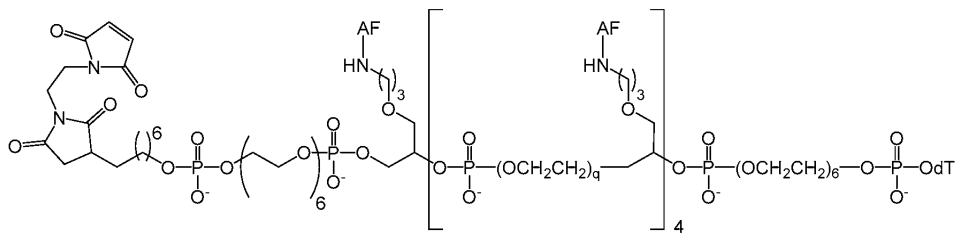
[0125] n은 1 이상의 정수이고,

[0126] 단, 어떠한 발생의 M도 하기 구조를 갖지 않고:



[0127] 또는 ;

[0128] 구조 (I)의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖지 않는다:

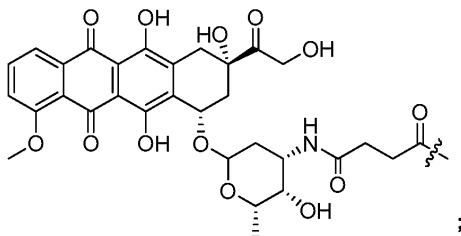


[0129]

[0130] 상기 화학식에서:

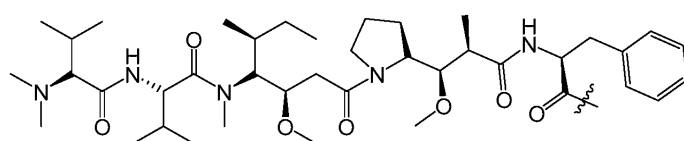
[0131] q는 21-26의 정수이고;

[0132] D'는 하기 구조를 갖고:



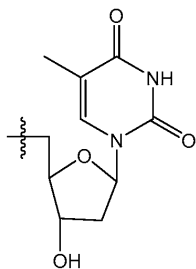
[0133]

[0134] AF는 하기 구조를 갖고:



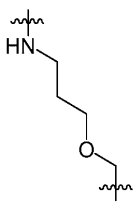
[0135]

[0136] dT는 하기 구조를 갖는다:



[0137]

[0138] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및 L^b 는 함께 (즉, L^a-L^b) 하기 구조를 형성하지 않는다:



[0139]

[0140] 링커 L^a 및/또는 L^b 는 화합물의 나머지에 대한 M 모이어티의 부착점으로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 구조 (I)의 화합물에 대한 합성 전구체를 제조하고, M 모이어티를 당해 기술분야에 공지된 다수의 용이한 방법, 예를 들면 "클릭 화학(click chemistry)"으로 언급되는 방법을 사용하여 합성 전구체에 부착한다. 이러한 목적을 위해, M을 합성 전구체에 부착하여 구조 (I)의 화합물을 형성하기 위해 신속하고 실질적으로 비가역적인 임의의 반응을 사용할 수 있다. 예시적인 반응은 트리아졸을 형성하기 위한 아지드 및 알킨의 구리 촉매된 반응 (휘스겐(Huisgen) 1,3-2극성 첨가환화), 디엔 및 친디엔체 (디엘스-알더(Diels-Alder))의 반응, 스트레인-촉진(strain-promoted) 알킨-니트론 첨가환화, 스트레인(strained) 알켄과 아지드, 테트라진 또는 테트라졸과의 반응, 알켄 및 아지드 [3+2] 첨가환화, 알켄 및 테트라진 인버스-디멘드(inverse-demand) 디엘스-알더, 알켄 및 테트라졸 광반응 및 다양한 변위 반응, 예를 들면, 친전자성 원자 상에서 친핵성 공격에 의한 이탈 그룹의 변위를 포함한다. 예시적인 변위 반응은 아민과: 활성화 에스테르, N-하이드록시석신이미드 에스테르; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트 등과의 반응을 포함한다. 일부 실시형태에서 L^a 및/또는 L^b 를 형성하는 반응은 수성 환경에서 수행될 수 있다.

[0141] 따라서, 일부 실시형태에서 L^a 및/또는 L^b 는 각 발생에서, 2개의 상보적 반응 그룹, 예를 들면, 상기 "클릭" 반응 중 하나의 생성물인, 관능성 그룹의 반응에 의해 형성될 수 있는 관능성 그룹을 포함하는 링커이다. 다양한 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또는 L^b 에 대해, 관능성 그룹은 알데히드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴, 디설파이드, 설폰일 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도에스테르, 활성화된 에스테르 (예를 들면, N-하이드록시석신이미드 에스테르), 케톤, α, β -불포화 카보닐, 알켄, 말레이미드, α -할로아미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴 또는 티란 관능성 그룹과 상보적 반응 그룹과의 반응, 예를 들면, 아민과 N-하이드록시석신이미드 에스테르 또는 이소티오시아네이트와의 반응에 의해 형성될 수 있다.

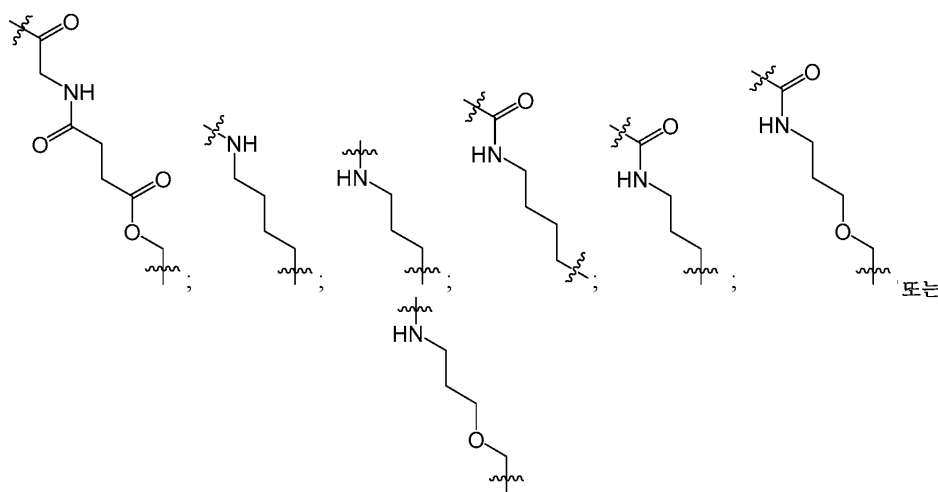
[0142] 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또는 L^b 에 대해, 관능성 그룹은 알킨 및 아지드의 반응에 의해 형성될 수 있다. 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또는 L^b 에 대해, 관능성 그룹은 아민 (예를 들면, 1급 아민) 및 N-하이드록시석신이미드 에스테르 또는 이소티오시아네이트의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0143] 추가의 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또는 L^b 에 대해, 관능성 그룹은 알켄, 에스테르, 아마이드, 티오에스테르, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 그룹을 포함한다. 추가의 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또는 L^b 에 대해, 관능성 그룹은 알켄, 에스테르, 아마이드, 티오에스테르, 티오우레아, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 그룹을 포함한다. 다른 실시형태에서, 관능성 그룹은 아마이드 또는 티오우레아를 포함한다. 일부 보다 특정한 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또

는 L^b 에 대해, L^a 및/또는 L^b 는 트리아졸릴 관능성 그룹을 포함하는 링커이다. 반면 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또는 L^b 에 대해, L^a 및/또는 L^b 는 아마이드 또는 티오우레아 관능성 그룹을 포함하는 링커이다.

[0144] 일부 실시형태는 적합한 조건 (예를 들면, 생리학적 조건)하에 절단될 수 있는 L^a 를 제공한다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 가 존재한다. 일부 보다 구체적인 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 아마이드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이의 조합을 포함한다.

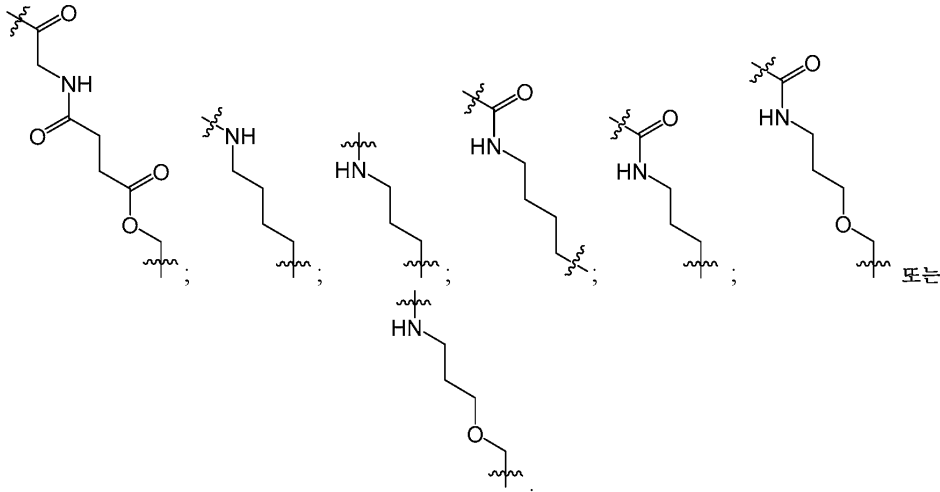
[0145] 일부 실시형태에서, L^a 는 소르타제 효소로 인식되는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 아미노산 서열은 Leu-Pro-X-Thr-Gly이고, 여기서, X는 임의의 아미노산 잔기이다. 일부 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 3개 이상의 탄소를 포함하는 링커이다. 특정한 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 적어도 하나의 질소를 포함하는 링커이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:



[0146]

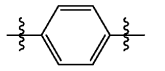
[0147] 일부 실시형태에서, 각 발생의 L^a 는 아마이드 결합, 에스테르 결합, 포스포디에스테르 결합, 디설파이드 결합, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 하이드라존, 아미노산 서열, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이의 조합을 포함한다.

[0148] 일부 실시형태에서, 각 발생의 L^a 는 3개 이상의 탄소를 포함하는 링커이다. 특정 실시형태에서, 각 발생의 L^a 는 적어도 하나의 질소를 포함하는 링커이다. 일부 다른 실시형태에서, 각 발생의 L^a 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:



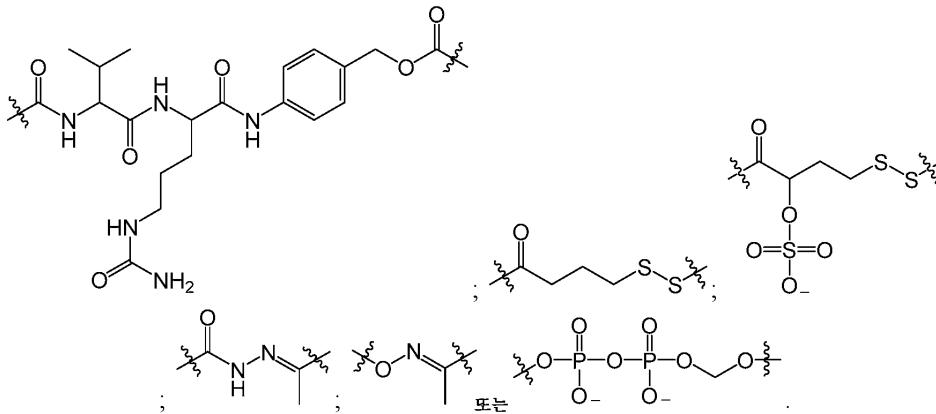
[0149]

[0150] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 하기 구조를 포함한다:



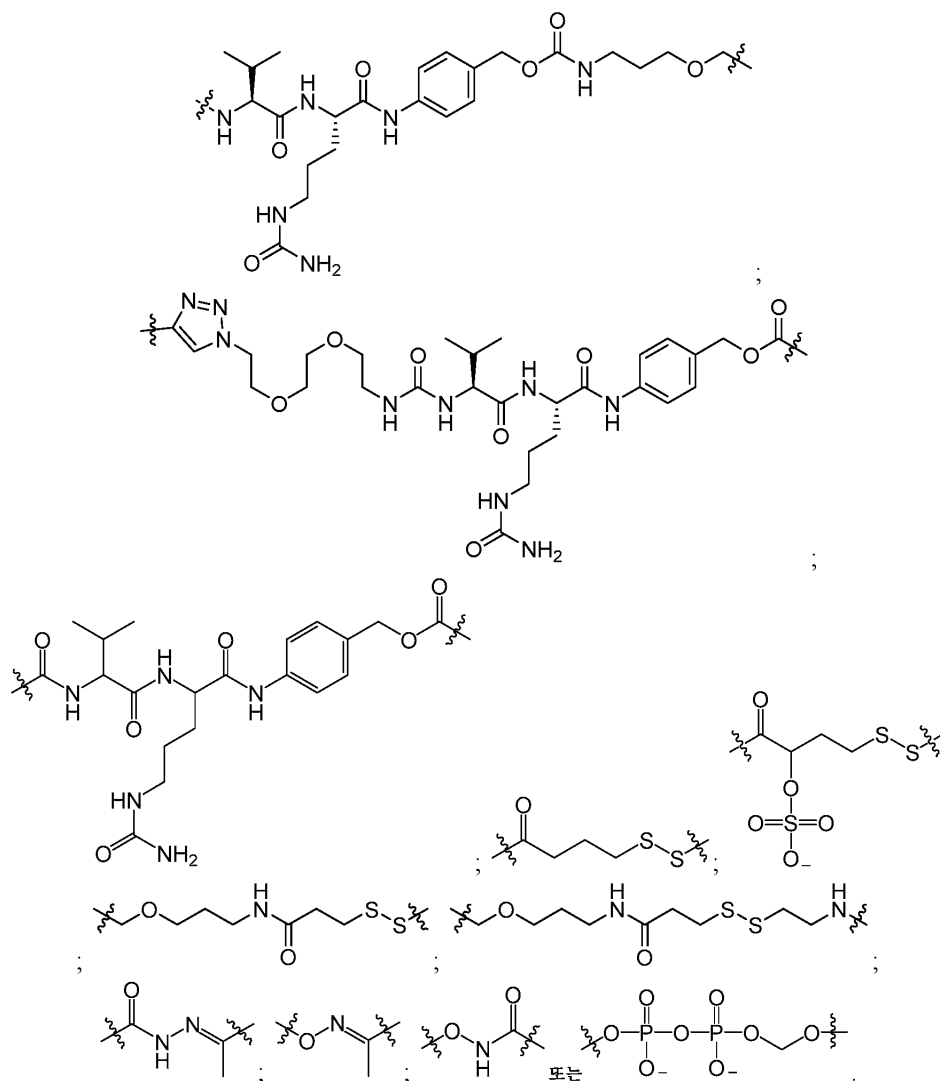
[0151]

[0152] 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 잔기는 발린이다. 특정한 보다 구체적인 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:



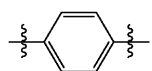
[0153]

[0154] 특정한 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:



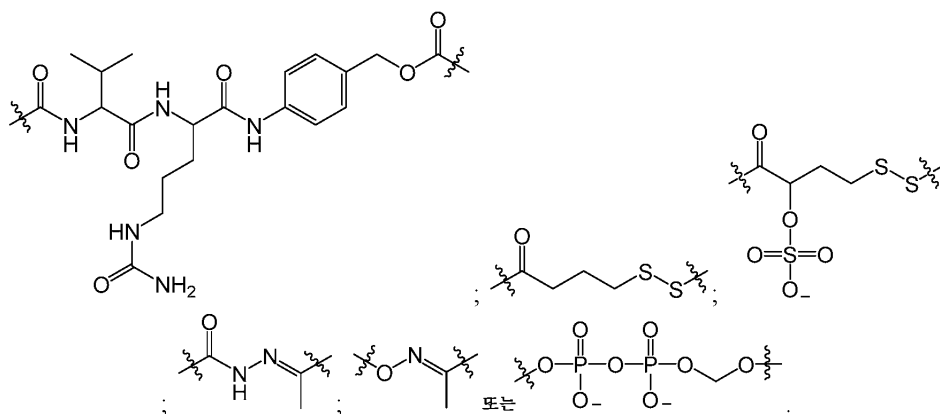
[0155]

[0156] 일부 실시형태에서, 각 발생의 L^a 는 하기 구조를 포함한다:



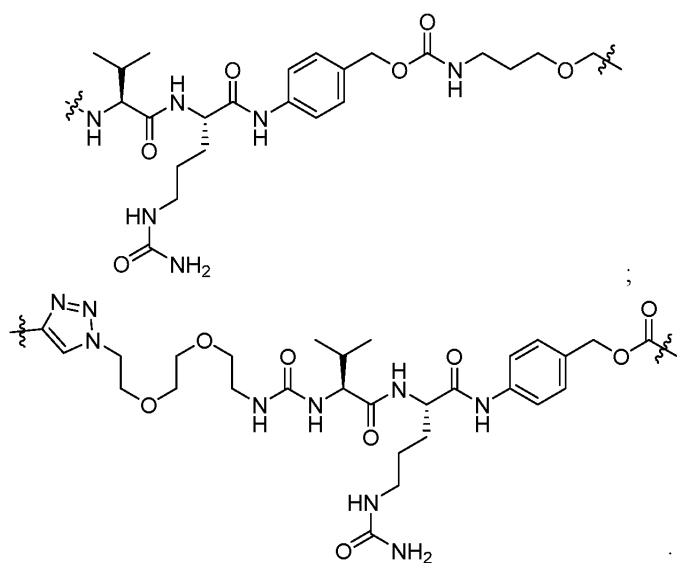
[0157]

[0158] 일부 실시형태에서, 각 발생의 L^a 는 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 실시형태에서, 아미노산 잔기는 발린이다. 특정한 구체적인 실시형태에서, 각 발생의 L^a 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:

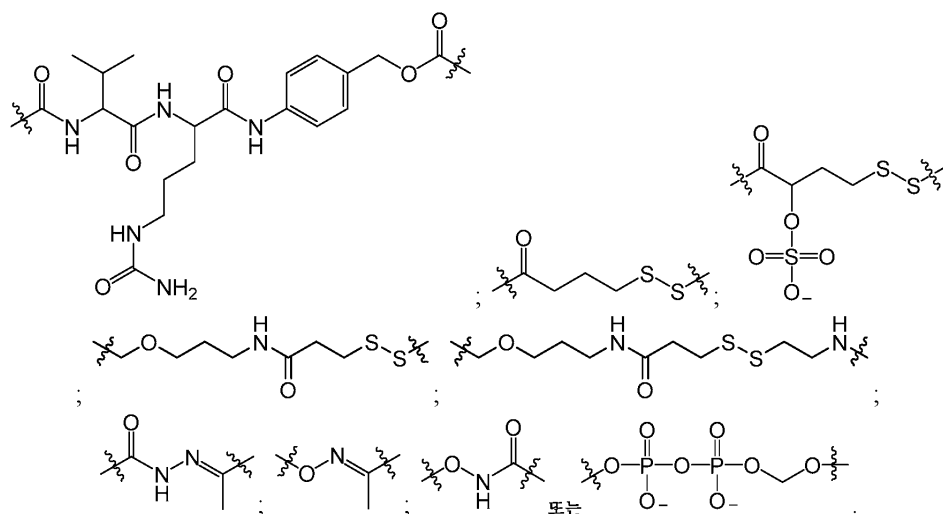


[0159]

[0160] 특정 실시형태에서, 각 발생의 L^a는 하기 구조 중 하나를 포함한다:

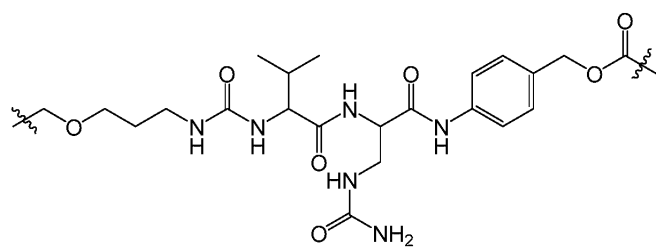


[0161] ;



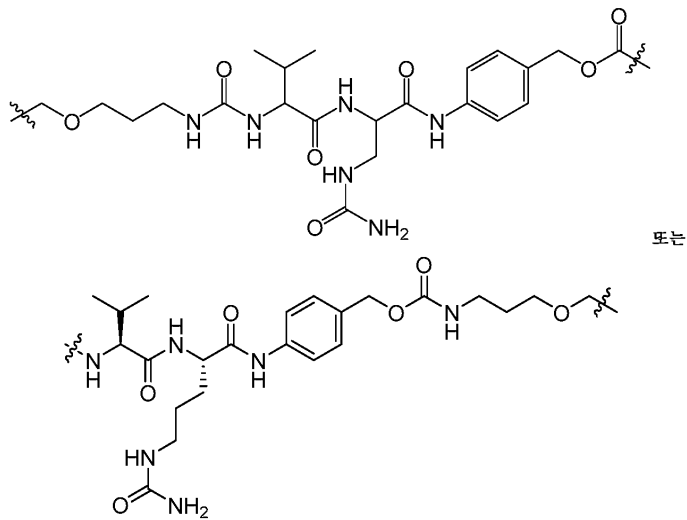
[0162] 또는

[0163] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a는 하기 구조를 갖는다:



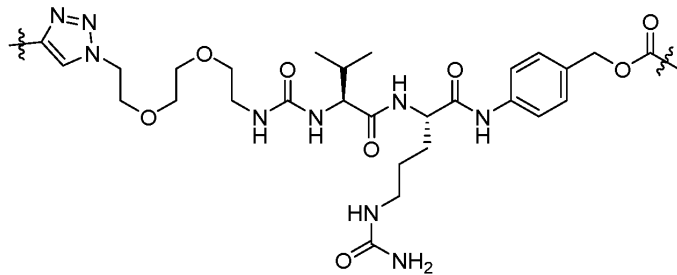
[0164]

[0165] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 하기 구조 중 하나를 갖는다:



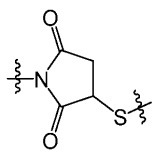
[0166]

[0167] 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 는 하기 구조를 갖는다:



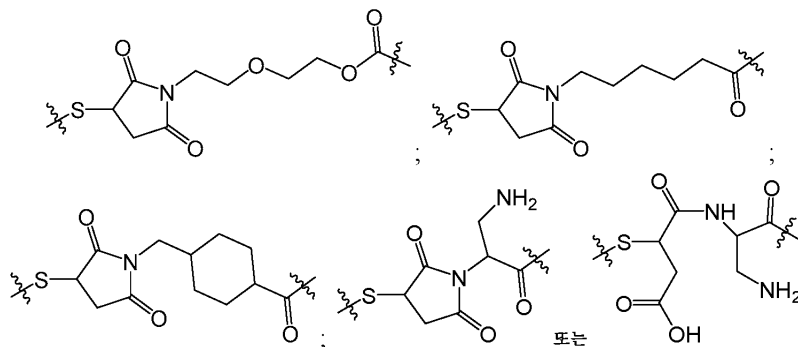
[0168]

[0169] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^b 가 존재한다. 일부 구체적인 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^b 는 티오에테르 결합을 포함한다. 특정한 구체적인 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^b 는 하기 구조를 포함한다:



[0170]

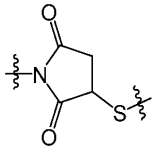
[0171] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^b 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:



[0172]

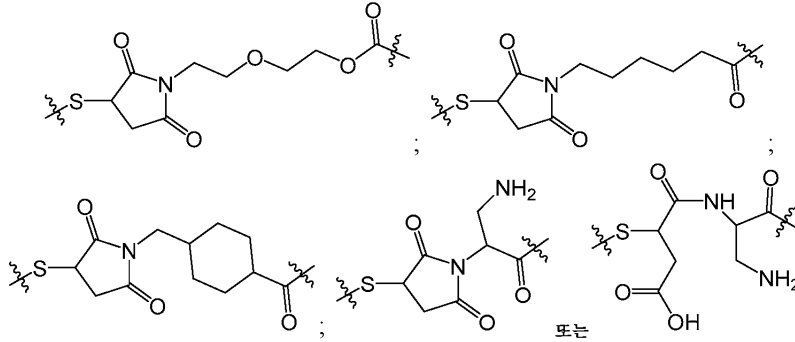
[0173] 일부 실시형태에서, 각 발생의 L^b 는 생리학적 조건하에 비-절단가능한 링커를 포함한다. 특정 실시형태에서, 각

발생의 L^b 는 티오에테르 결합을 포함한다. 특정 실시형태에서, 각 발생의 L^b 는 하기 구조를 포함한다:



[0174]

[0175] 일부 실시형태에서, 각 발생의 L^b 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:



[0176]

[0177] 따라서, 일부 실시형태에서, L^a 또는 L^b 는 아마이드 결합, 에스테르 결합, 디설파이드 결합, 하이드라존, 포스포트리에스테르, 디에스테르, β -글루쿠로나이드, 이중 결합, 삼중 결합, 에테르 결합, 케톤, 디올, 시아노, 니트로 또는 이의 조합을 포함한다.

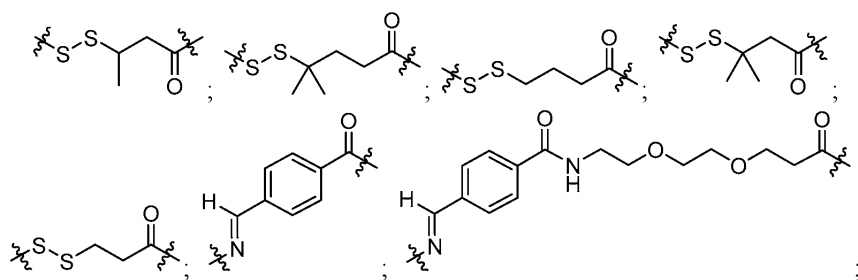
[0178] 일부 실시형태에서, L^a 또는 L^b 는 함께 3급-부틸옥시카보닐, 파라메톡시벤질, 디알킬 또는 디아릴디알콕시실란, 오르토에스테르, 아세탈, β -티오프로피오네이트, 케탈, 포스포르아미데이트, 하이드라존, 비닐 에테르, 이민, 아코니틸, 트리틸, 폴리케탈, 비스아릴하이드라존, 디아조벤젠, 비비날 디올, 피로포스페이트 디에스테르, 또는 발린 시트룰린을 포함한다.

[0179] 특정 실시형태에서, L^a 는, 각 발생에서, 독립적으로 6 내지 8 범위의 pH에서 절단가능한 링커이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 L 은 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, 또는 8.0에서 절단가능한 링커이다.

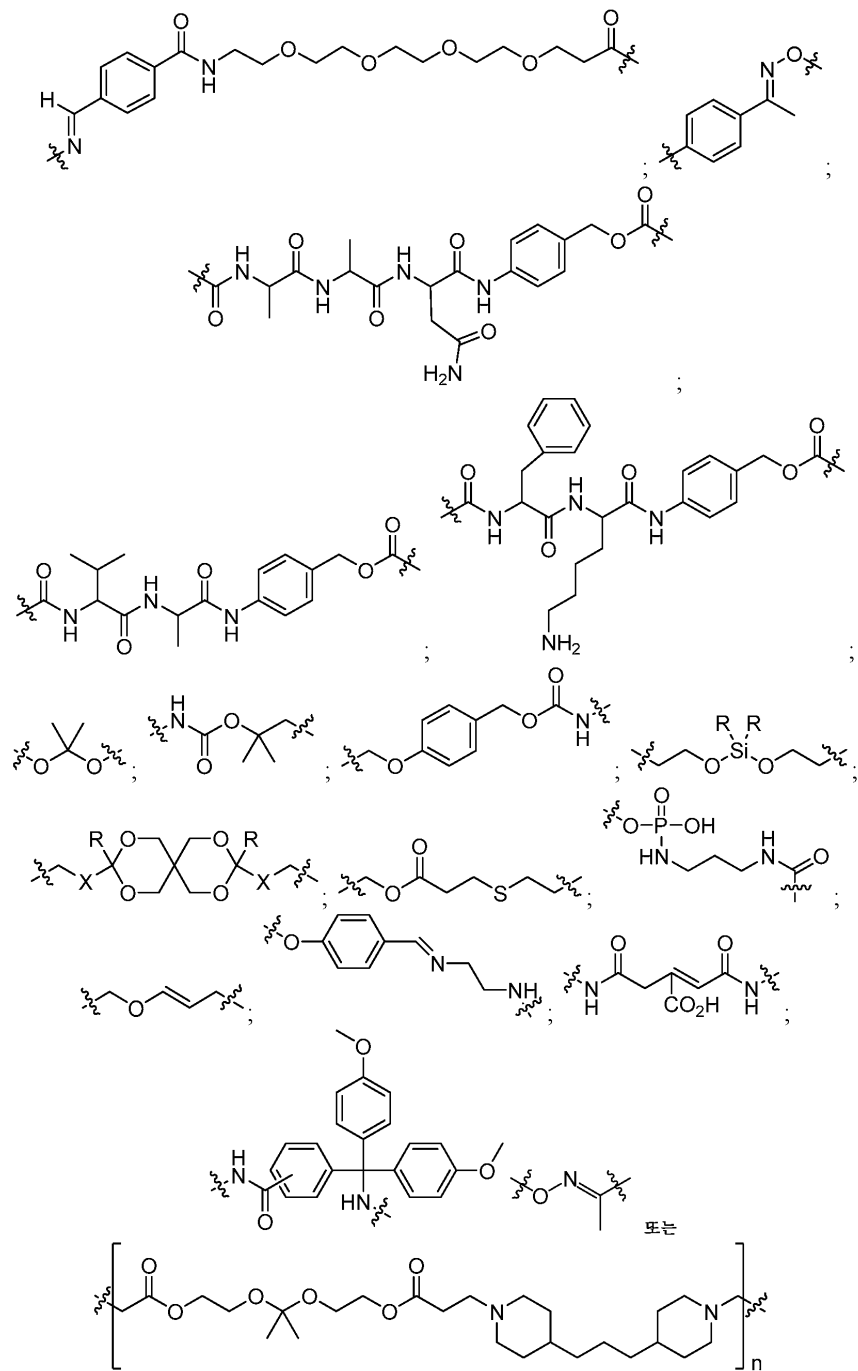
[0180] 특정 실시형태에서, L^a 는, 각 발생에서, 독립적으로 20℃ 내지 40℃, 25℃ 내지 35℃, 30℃ 내지 35℃, 30℃ 내지 37℃, 35℃ 내지 37℃, 35℃ 내지 40℃, 32℃ 내지 38℃ 범위의 온도에서 절단가능한 링커이다. 특정 실시형태에서, L^a 는, 각 발생에서, 독립적으로 약 20℃, 약 21℃, 약 22℃, 약 23℃, 약 24℃, 약 25℃, 약 26℃, 약 27℃, 약 28℃, 약 29℃, 약 30℃, 약 31℃, 약 32℃, 약 33℃, 약 34℃, 약 35℃, 약 36℃, 약 37℃, 약 38℃, 약 39℃, 또는 약 40℃의 온도에서 절단가능한 링커이다.

[0181] 특정 실시형태에서, L^a 는, 각 발생에서, 독립적으로 효소에 의해 절단가능한 링커이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 효소는 하이드롤라제, 옥시도리덕타제 또는 리아제이다. 특정 실시형태에서, 효소는 EC 4.1 (예를 들면, EC 4.1.1, EC 4.1.2, EC 4.1.3 또는 EC 4.1.99), EC 4.2, EC 4.3, EC4.4, EC 4.5, EC 4.6, 또는 EC 4.99 효소이다.

[0182] 특정 실시형태에서, L^a 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:



[0183]



[0184]

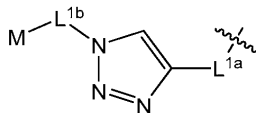
[0185] 상기 화학식에서,

[0186] R은 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 또는 페닐이고;

[0187] X는 O 또는 CH₂이고;

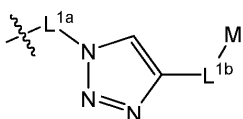
[0188] n은 0 초과와 정수이다.

[0189] 또한 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^b에 대해, L^b-M은 하기 구조를 갖는다:



[0190] 상기 화학식에서, L^{1a} 및 L^{1b}은 각각 독립적으로 임의의 링커이다.

[0192] 상이한 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^b에 대해, L^b-M은 하기 구조를 갖고:



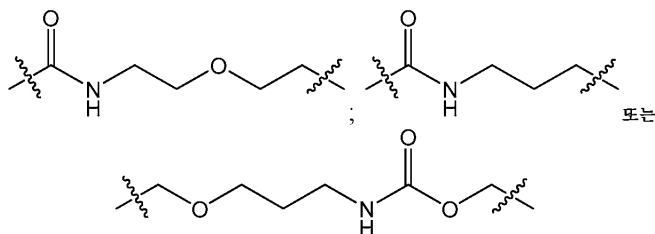
[0193] 상기 화학식에서,

[0194]

[0195] L^{1a} 및 L^{1b}는 각각 독립적으로 임의의 링커이다.

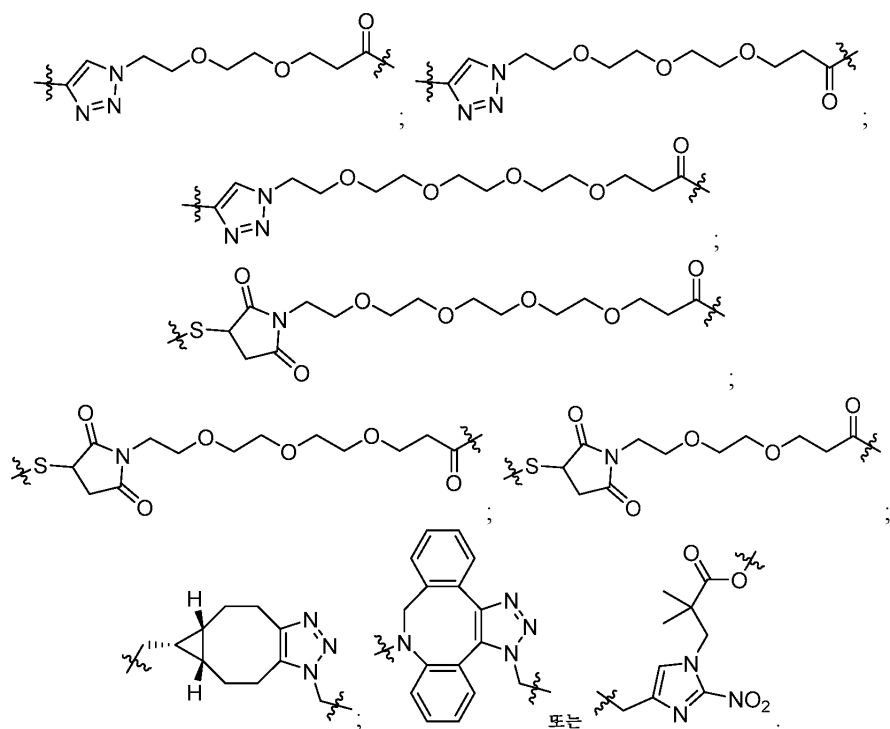
[0196] 상기의 다양한 실시형태에서, L^{1a} 또는 L^{1b}, 또는 이들 둘 다는, 하나 이상의 발생에 대해 부재한다. 다른 실시형태에서, L^{1a} 또는 L^{1b}, 또는 이들 둘 다는, 하나 이상의 발생에 대해 존재한다.

[0197] 일부 실시형태에서 L^{1a} 및 L^{1b}는, 부재하는 경우, 각각 독립적으로 알킬렌 또는 헤테로알킬렌이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 L^{1a} 및 L^{1b}는, 부재하는 경우, 독립적으로 하기 구조 중 하나를 포함한다:



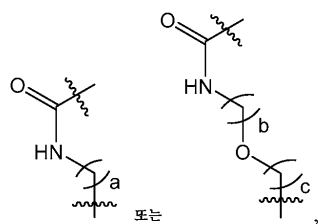
[0198]

[0199] 일부 다른 관련된 실시형태에서, L^b 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:



[0200]

[0201] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또는 L^b 는 하기 구조 중 하나를 포함한다:

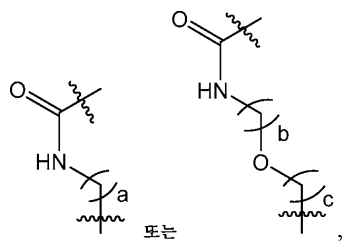


[0202]

[0203] 상기 화학식에서,

[0204] a, b, 및 c는 각각 독립적으로 1-6의 범위의 정수이다.

[0205] 일부 실시형태에서, 각 발생의 L^a 및/또는 L^b 는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

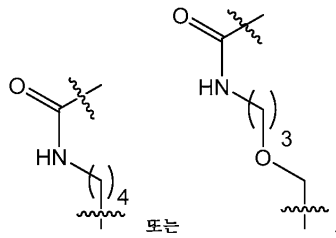


[0206]

[0207] 상기 화학식에서,

[0208] a, b, 및 c는 각각 독립적으로 1-6의 범위의 정수이다.

[0209] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^a 및/또는 L^b 는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

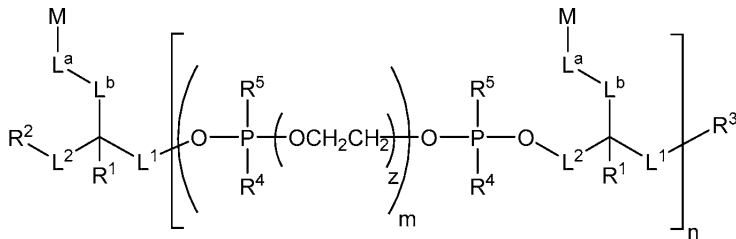


[0210]

[0211] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^3 은 헤테로알킬렌 링커이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 L^3 은 알킬렌 옥사이드 링커 (예를 들면, 에틸렌 옥사이드 링커)이다. 일부 실시형태에서, L^3 은 각 발생에서, 독립적으로 헤테로알킬렌 링커이다. 특정 실시형태에서, L^3 은 각 발생에서, 독립적으로 알킬렌 옥사이드 링커이다.

[0212] 일부 보다 구체적인 실시형태에서, 화합물은 하기 구조 (IA)을 갖는다:

[0213] 구조 (IA)



[0214]

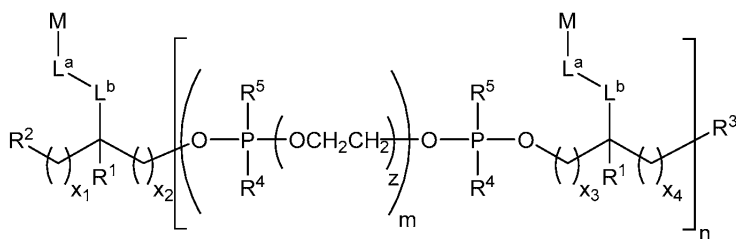
[0215] 상기 구조 (IA)에서,

[0216] z 는 2 내지 100의 정수이다.

[0217] 일부 보다 구체적인 실시형태에서, z 는 3 내지 30의 정수이다. 일부 실시형태에서, z 는 3 내지 6의 정수 또는 19 내지 28의 정수이다. 일부 구체적인 실시형태에서, z 는 3 내지 6의 정수이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 z 는 3, 4, 5, 또는 6이다. 특정한 구체적인 실시형태에서, 각 발생의 z 는 3, 4, 5, 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 z 는 3 또는 6이다. 또다른 실시형태에서, 각 발생의 z 는 3 또는 6이다. 일부 실시형태에서, z 는 19 내지 28 또는 44 내지 54의 정수이다.

[0218] 일부 실시형태에서, L^3 은 폴리에틸렌 옥사이드를 포함하고, 상기 화합물은 하기 구조 (IB)을 갖는다:

[0219] 구조 (IB)



[0220]

[0221] 상기 구조 (IB)에서,

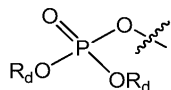
[0222] z 는 2 내지 30의 정수이고;

[0223] x^1 및 x^2 는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이고;

[0224] x^3 및 x^4 는, 각 발생에서, 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

[0225] 일부 보다 구체적인 실시형태에서, x_1 및 x_2 는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, x_3 및 x_4 는, 각 발생에서, 독립적으로 0 내지 3의 정수이다. 특정 실시형태에서, z 는 3 내지 6의 정수이고, m 은 적어도 하나의 발생의 n 에 대해 3이다. 특정한 다른 실시형태에서, z 는 적어도 하나의 발생의 m 에 대해 22 내지 27의 정수이다. 일부 실시형태에서, z 는 적어도 하나의 발생의 m 에 대해 44 내지 54의 정수이다. 일부 실시형태에서, z 는 적어도 하나의 발생의 m 에 대해 3이고, m 은 적어도 하나의 발생의 n 에 대해 3이다. 일부 실시형태에서, z 는 적어도 하나의 발생의 m 에 대해 6이고, m 은 적어도 하나의 발생의 n 에 대해 3이다.

[0226] 구조 (I)의 화합물 중 어느 것의 또한 다른 실시형태에서, R^4 는, 각 발생에서, 독립적으로 OH, O^- 또는 OR_d 이다. "OR_d" 및 "SR_d"는 양이온과 함께 회합된 O^- 및 S^- 를 언급하는 것을 의도하는 것으로 이해하여야 한다. 예를 들면, 포스페이트 그룹의 디나트륨 염은 다음과 같이 나타낼 수 있다:



[0227]

[0228] 상기 화학식에서, R_d 는 나트륨 (Na^+)이다.

[0229] 구조 (I)의 화합물 중 어느 것의 다른 실시형태에서, R^5 는, 각 발생에서, 옥소이다.

[0230] 상기한 화합물 중 어느 것의 일부 다른 실시형태에서, R^1 은, 각 발생에서, H이다.

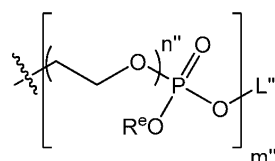
[0231] 다른 다양한 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이다. 일부 다른 실시형태에서, R^2 또는 R^3 은 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, R^2 또는 R^3 중 다른 것은 Q 또는 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 (예를 들면, 알킬렌 또는 헤테로알킬렌)이다.

[0232] 상기한 구조 (I)의 화합물 중 어느 것의 또한 보다 다양한 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이다. 이들 실시형태 중 일부에서, R_c 는 OL' 이다. 일부 보다 구체적인 실시형태에서, L' 는 표적 모이어티 또는 표적 모이어티에 대한 링커이다. 관련 실시형태에서, L' 는 표적 모이어티에 대한 링커, 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티를 포함하는 링커, 또는 이의 조합이다.

[0233] 다른 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 $-OP(=R_a)(R_b)OL'$ 이고, L' 는 하기에 대한 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 링커이다: Q, 표적화 모이어티, 피분석물 (예를 들면, 피분석물 분자), 고체 지지체, 고체 지지체 잔기, 뉴클레오시드 또는 구조 (I)의 추가 화합물.

[0234] 링커 L' 는, Q, 표적화 모이어티, 피분석물 (예를 들면, 피분석물 분자), 고체 지지체, 고체 지지체 잔기, 뉴클레오시드 또는 구조 (I)의 추가 화합물을 구조 (I)의 화합물에 부착하기에 적합한 임의의 링커일 수 있다. 유리하게는, 특정 실시형태는 화합물의 수용해도를 증가시키거나 최적화하기 위해 선택된 L' 모이어티의 용도를 포함한다. 특정 실시형태에서, L' 는 헤테로알킬렌 모이어티이다. 일부 다른 특정 실시형태에서, L' 는 알킬렌 옥사이드 또는 포스포디에스테르 모이어티, 또는 이의 조합이다. 일부 다른 특정 실시형태에서, L' 는 에틸렌 옥사이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, L' 는 디설파이드를 포함한다.

[0235] 특정 실시형태에서, L' 는 하기 구조를 갖는다:



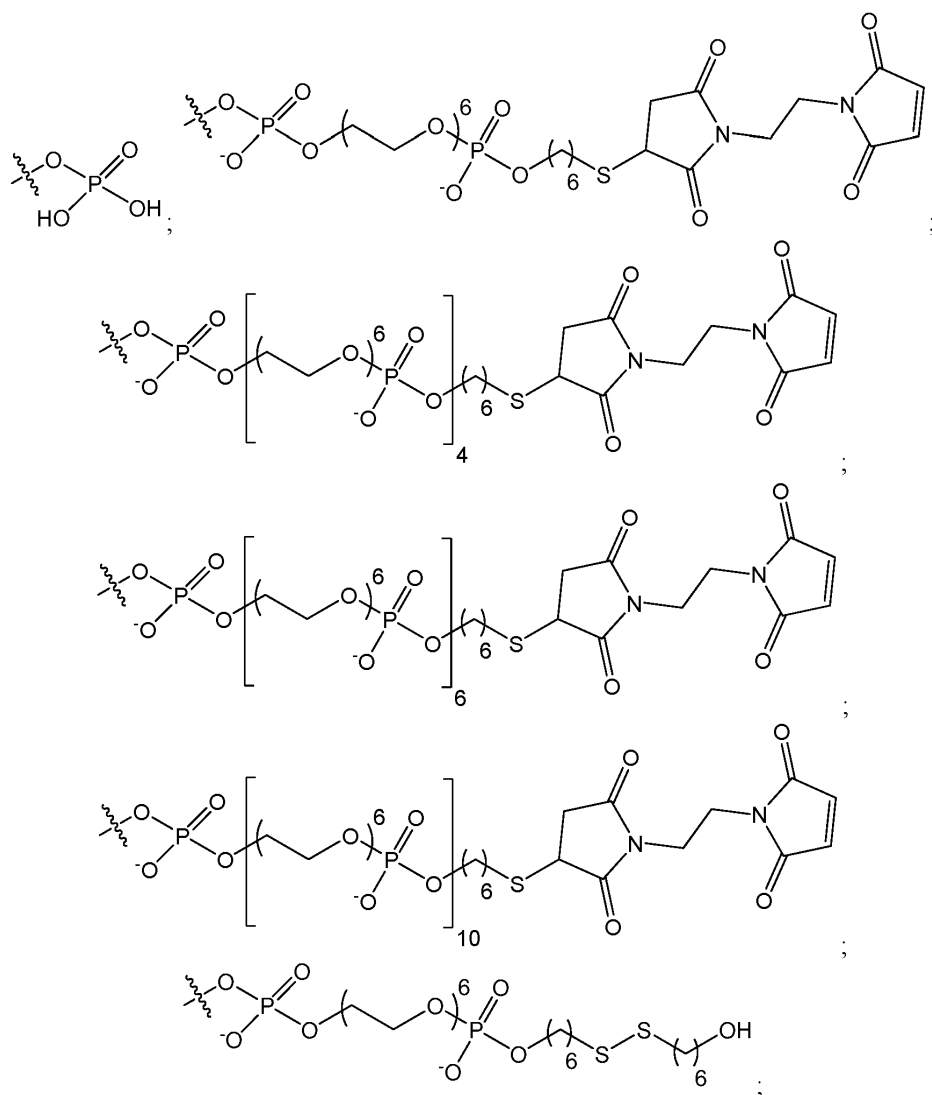
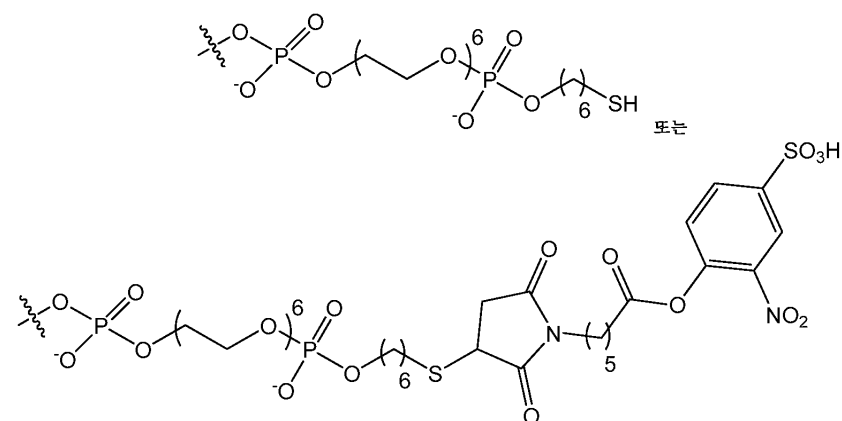
[0236]

[0237] 상기 화학식에서,

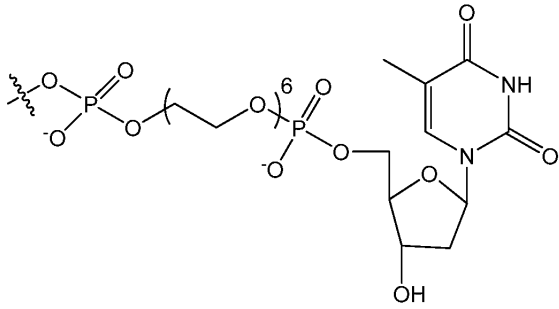
[0238] m'' 및 n'' 는 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

- [0239] R^e 는 H, 전자쌍 또는 카운터 이온이고;
- [0240] L"는 상기 표적 모이어티 또는 상기 표적 모이어티에 대한 링크이다.
- [0241] 일부 실시형태에서, m"는 4 내지 10의 정수, 예를 들면 4, 6 또는 10이다. 다른 실시형태에서 n"는 3 내지 6의 정수, 예를 들면 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0242] 특정 실시형태에서, 표적 모이어티는 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 세포 표면 수용체 작용제 등이다. 관련 실시형태에서, 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 세포 표면 수용체 작용제 등은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR) 억제제, 엽산염, 또는 MET 억제제이다. 특정 실시형태에서, 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 세포 표면 수용체 작용제 등은 티로신 키나제 억제제 (예를 들면, 게피티닙, 에를로티닙), 라파티닙, 만데타닙, 네라티닙, 오시메르티닙, 토반티닙 (ARQ197), 크리조티닙, 카보잔티닙, 티르포스틴 (예를 들면, AG538, AG1024), 피롤로(2,3-d)-피리미딘 유도체 (예를 들면, NVP-AEW541), 모노클로날 항체 (예를 들면, 피기투무맙, 세톡시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, 가니투무맙, 식수투무맙, 달로투무맙, 로바투무맙, 오나르투무맙, K1, 라베투무맙, 밀라투무맙, 로르보투무맙, 이노투무맙), BMS-777607, PF-02341066, PF-04217903, AMG-458, MK-2461, JNJ-38877605, GSK 1363089 (포레티닙), XL880, XL 184, ARQ197, E7050, 또는 INCB28060이다.
- [0243] 일부 실시형태에서, 항체는 암시시맙, 아달리루맙, 알렘투무맙, 알리로쿠맙, 아비박탐, 바실릭시맙, 벤달리주맙, 베즐로톡수맙, 블리나투모맙, 브로달루맙, 부로수맙, 카나키누맙, 사플라시주맙, 세르톨리주맙, 페골, 다클리주맙, 데노수맙, 두필루맙, 에콜리주맙, 에미시주맙, 에레누맙, 에볼로쿠맙, 프레마네주맙, 갈카네주맙, 골리루맙, 구셀쿠맙, 이발리주맙, 이다루시주맙, 인플릭시맙, 이톨리주맙, 익세키주맙, 라나델루맙, 로키베트루맙, 메폴리주맙, 나탈리주맙, 오빌톡사시맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 라니비주맙, 락시바쿠맙, 레슬리주맙, 르맙, 로벨리주맙, 루폴리주맙, 사틸루맙, 세쿠키누맙, 티드라키주맙, 티오맙, 토실리주맙, 우스테키누맙, 또는 베돌리주맙이다. 특정한 보다 구체적인 실시형태에서, 항체는 아브릴루맙, 악톡수맙, 아두카누맙, 아파세비쿠맙, 아펠리모맙, 아니프롤루맙, 안루킨주맙 (IMA-638), 아셀리주맙, 아토롤리루맙, 바피뉴주맙, BCD-100, 버틸리루맙, 베실레소맙, 비시로맙, 비마그루맙, 비메키주맙, 비르타미맙, 블레셀루맙, 블로소주맙, 보코시주맙, 브라지쿠맙, 브리아키누맙, 브롤루시주맙, 카를루맙, 카로톡시맙, 세텔리주맙, 클라자키주맙, 크레놀릭시맙, 콘시주맙, 코스프로빅시맙, CR6261, 크레네주맙, 크리잔리주맙, 크로테두맙, 데파톡시주맙, 마포도틴, 데를로톡시맙 비오틴, 데자미주맙, 디리다부맙, 도마그로주맙, 두시기투맙, 에크로멕시맙, 에도바코맙, 에팔리주맙, 에폰구맙, 엘렐루맙, 엘레자누맙, 에노키주맙, 엠티네주맙, 에를리주맙, 에트롤리주맙, 에비나쿠맙, 엑비비루맙, 파놀레소맙, 파칼리모맙, 파리시맙, 파시누맙, 펠비주맙, 페자키누맙, 플란보투맙, 플레티쿠맙, 플로테투주맙, 폰톨리주맙, 포라비루맙, 프로보시맙, 폴라누맙, 간테네루맙, 가빌리모맙, 게보키주맙, 김실루맙, 고밀릭시맙, 고수라네맙, 이아날루맙, 인클라쿠맙, 이놀리모맙, 이오맙-B, 켈릭시맙, 람팔리주맙, 란도그로주맙, 라르카빅시맙, 레브리키주맙, 렌버비맙, 레르텔리루맙, 레톨리주맙, 리비비루맙, 리젤리주맙, 로텔시주맙, 롤리주맙, 페골, 마르스타시맙, 마브릴리루맙, 메텔리루맙, 미리키주맙, 모타비주맙, 무로모넵 CD3, 네바쿠맙, 네몰리주맙, NEOD001, 니르세비맙, 오둘리모맙, 올렌달리주맙, 올로키주맙, OMS721, 오피시누맙, 오르티쿠맙, 오텔릭시주맙, 오티리맙, 옥셀루맙, 오자네주맙, 오조랄리주맙, 파기박시맙, 파노바쿠맙, 파스콜리주맙, 파테클리주맙, PDR001, 페라키주맙, 펙셀리주맙, 플라콜루맙, 플로잘리주맙, 포네주맙, 포르가빅시맙, 프라시네주맙, 프릴릭시맙, PRO 140, 퀴리주맙, 라피비루맙, 랄판시주맙, 라네베트맙, 라바갈리맙, 라블리주맙, 레파네주맙, 레가비루맙, 렐라틀리맙, 리누쿠맙, 리산키주맙, 롤레두맙, 로모소주맙, 론탈리주맙, SA237, 사트랄리주맙, 세비루맙, SHP647, 시팔리루맙, 심투주맙, 시폴리주맙, 시루쿠맙, 솔라네주맙, 소넵시주맙, 스파르탈리주맙, 스타물루맙, 술레소맙, 수프타부맙, 수팀리맙, 수비주맙, 수브라톡수맙, 타도시주맙, 탈리주맙, 탐투베트맙, 타네주맙, 테피바주맙, 텔리모맙 아리톡스, 테넬릭시맙, 테폴리주맙, 테프로투무맙, 테체펠루맙, 티볼리주맙, 토랄리주맙, 트랄로키누맙, 트레보그루맙, 투비루맙, 울로쿠플루맙, 우르톡사주맙, 바리사쿠맙, 베팔리모맙, 베센쿠맙, 비실리주맙, 브라틸리주맙, 또는 줄리모맙 아리톡스이다. 일부 보다 구체적인 실시형태에서, 모노클로날 항체는 트라스투주맙, 겐투주맙, 브렌톡시맙, 보르세투주맙, 로르보투주맙, 칸투주맙, 비바투주마보르 이노투주맙, 또는 바다스톡시맙이다.
- [0244] 특정 실시형태에서, 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 세포 표면 수용체 작용제 등은 EGFR (예를 들면, EGFRvIII), HER 2, 엽산염 수용체, CD19, CD20, CD22, CD27L, CD30, CD33, CD37, CD56, CD66e, CD70, CD74, CD79b, CA6, CD138, CA 6, 메소텔린, 넥틴 4, STEAP1, MUC16, MaPi2b, GCC, Trop-2, AGS-5, ENPP3, 탄산탈수효소 IX, GPNMB, PDMA를 표적화한다.

- [0245] 특정한 다른 실시형태에서, 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 세포 표면 수용체 작용제 등은 1-40- β -아밀로이드; 활성화된 F9, F10; ACVR2B; 아밀로이드; Ang-2; 안지오프로테틴 3; 탄저병 독소, 보조 항원; AOC3 (VAP-1); 바실루스 안트라시스 탄저병(*Bacillus anthracis anthrax*); BAFF; 베타-아밀로이드; C1s; C5; 칼시토닌; 칼시토닌 유전자-관련 펩타이드 알파; 개속 루푸스 파밀라리스(*Canis lupus familiaris*) IL31; CCL11(에오타신-1); CCR2; CCR5; CD11; CD18; CD125; CD147 (바시긴); CD15; CD154 (CD40L); CD19; CD2; CD20; CD23 (IgE 수용체); CD25 (IL-2 수용체의 α 체); CD28; CD3; CD4; CD40; CD41 (인테그린 알파-IIb); CD45; CD5; CD52; CD6; CEA-관련 항원; CFD; CGRP; 클로스트리듐 디피실레(*Clostridium difficile*); 응괴 인자 A; 보체 C5a; CSF2; CXCR4 (CD184); 시토메갈로바이러스; 다비가트란; 에볼라바이러스 당단백질; EGFR; 엔도글린; 내독소; 에세리키아 콜리(*Escherichia coli*); 호흡기 세포융합 바이러스의 F 단백질; FGF 23; 피브린 II, 베타 체; GCGR; GD3강글리오시드; GDF-8; GMCSF; 성장 분화 인자 8; 헤마글루티닌; B형 간염 표면 항원; 히스톤 복합체; HIV-1; HNGF; Hsp90; 사람 베타-아밀로이드; 사람 TNF; IgE; IGF-1수용체 (CD221); IGHE; 인플루엔자 A 헤마글루티닌; 인테그린 수용체 및 서브유닛; 인터페론 수용체; 인터류킨 수용체 (다양함); ITGB2 (CD18); 칼리크레인; LAG3; LFA-1 (CD11a); LINGO-1; 리포테이조산; LOXL2; L-셀렉틴 (CD62L); LTA; MASP-2; MCP-1; 점막 어드레신 세포 유착 분자; 미엘린-연관 당단백질; 미오스타틴; NACP; NCA-90 (과립구 항원); 신경 아포토시스-조절 프로테아제 1; NGF; NOGO-A; NRP1; OX-40; oxLDL; PCSK9; PD-1; PDCD1, CD279; 혈소판-유도 성장 인자 수용체 베타; 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*); 광견병 바이러스 당단백질; RANKL; 호흡기 세포융합 바이러스; RGMA; RHD; 레서스 인자; RSVFR; 스크레로스틴; 셀렉틴 P; SOST; 스펅고신-1-포스페이트; 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 알파 독소; 타우 단백질; TFPI; TGF 베타 1; TGF 베타 2; TNF- α ; TRAP; TSLP; TYRP1(당단백질 75); VEGF-A; VWF; 또는 자이르 에볼라바이러스 당단백질을 표적화한다.
- [0246] 일부 특정한 실시형태에서, 표적 모이어티는 항체 또는 항체 단편이다. 특정한 보다 구체적인 실시형태에서, 항체 또는 항체 단편은 모노클로날 항체 (mAb), 항원 결합 단편 (Fab/Fab'), 단일-도메인 항체 (sdAb), 이중특이적 항체 (BsAb), 이중특이적 t-세포 체결자(engager) (BiTE), 단일-쇄 가변 단편 (ScFv), 이중-친화도 재-표적화 항체 (DARTs), 중쇄 가변 도메인 (V_H), 미니바디, 디아바디, 또는 Abdurins™ (IgG로부터 유도됨)이다.
- [0247] 일부 다른 실시형태에서, 표적 모이어티는 단백질이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 표적 모이어티는 알부민, 인터페론, 센티린, 또는 화학주성 수용체 리간드이다.
- [0248] 일부 다른 실시형태에서, L"는 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 모이어티이다. 일부 다른 특정 실시형태에서, L"는 알킬렌 옥사이드, 포스포디에스테르 모이어티, 설프하이드릴, 디설프아이드 또는 말레이미드 모이어티 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0249] 상기한 구조 (I)의 화합물 중 어느 것의 다른 더욱 특정한 실시형태에서, R^2 또는 R^3 은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0252] 특정 구조 (I)의 화합물의 실시형태는 올리고뉴클레오타이드의 제조를 위한 기술 분야에 공지된 것과 유사한 고체-상 합성 방법에 따라서 제조할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, L'는 고체 지지체, 고체 지지체 잔기, 또는 뉴클레오시드에 대한 링크이다. 활성화된 데옥시티미딘 (dT) 그룹을 포함하는 고체 지지체 (예를 들면, 중합체성 및 비-중합체성)는 용이하게 이용가능하고, 일부 실시형태에서 구조 (I)의 화합물의 제조를 위한 출발 물질로서 이용할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서 R² 또는 R³은 하기 구조를 갖는다:



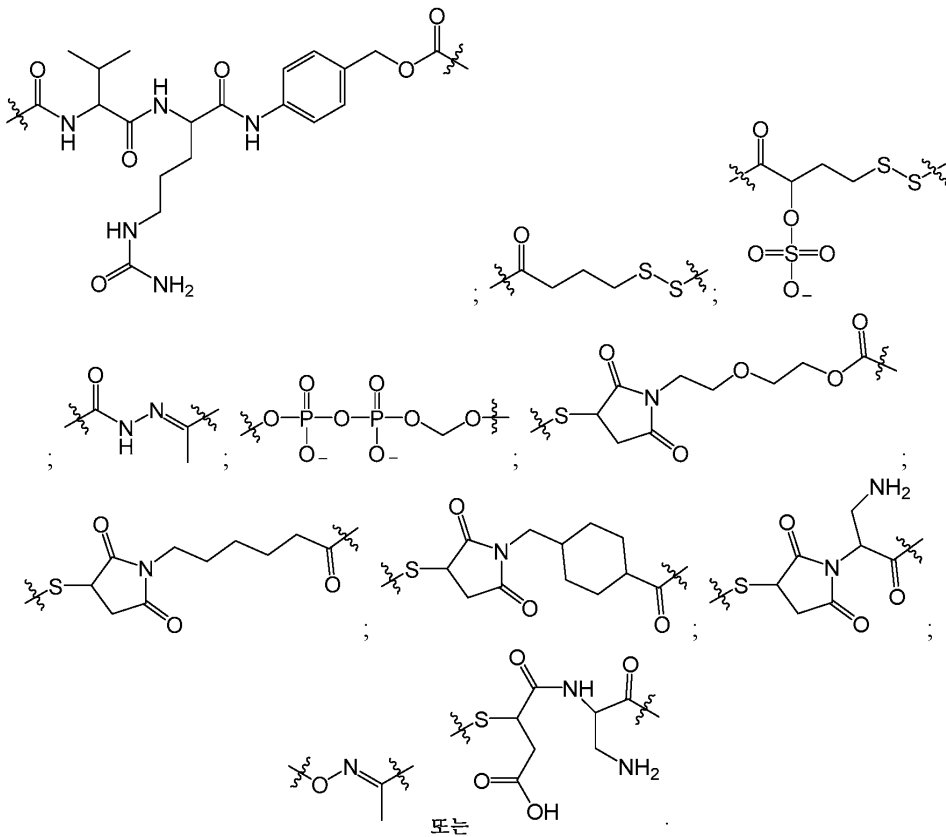
[0253]

[0254]

당해 기술 분야의 숙련가는 상기 도시된 dT 그룹이 합성의 용이성 및 단지 경제적 효율을 위해 포함되고, 불필요하다는 것을 이해할 것이다. 다른 고체 지지체를 사용할 수 있고, L' 상에 존재하는 상이한 뉴클레오타이드 또는 고체 지지체 잔기를 야기할 수 있거나, 뉴클레오타이드 또는 고체 지지체 잔기를 합성 후 제거 또는 개질할 수 있다.

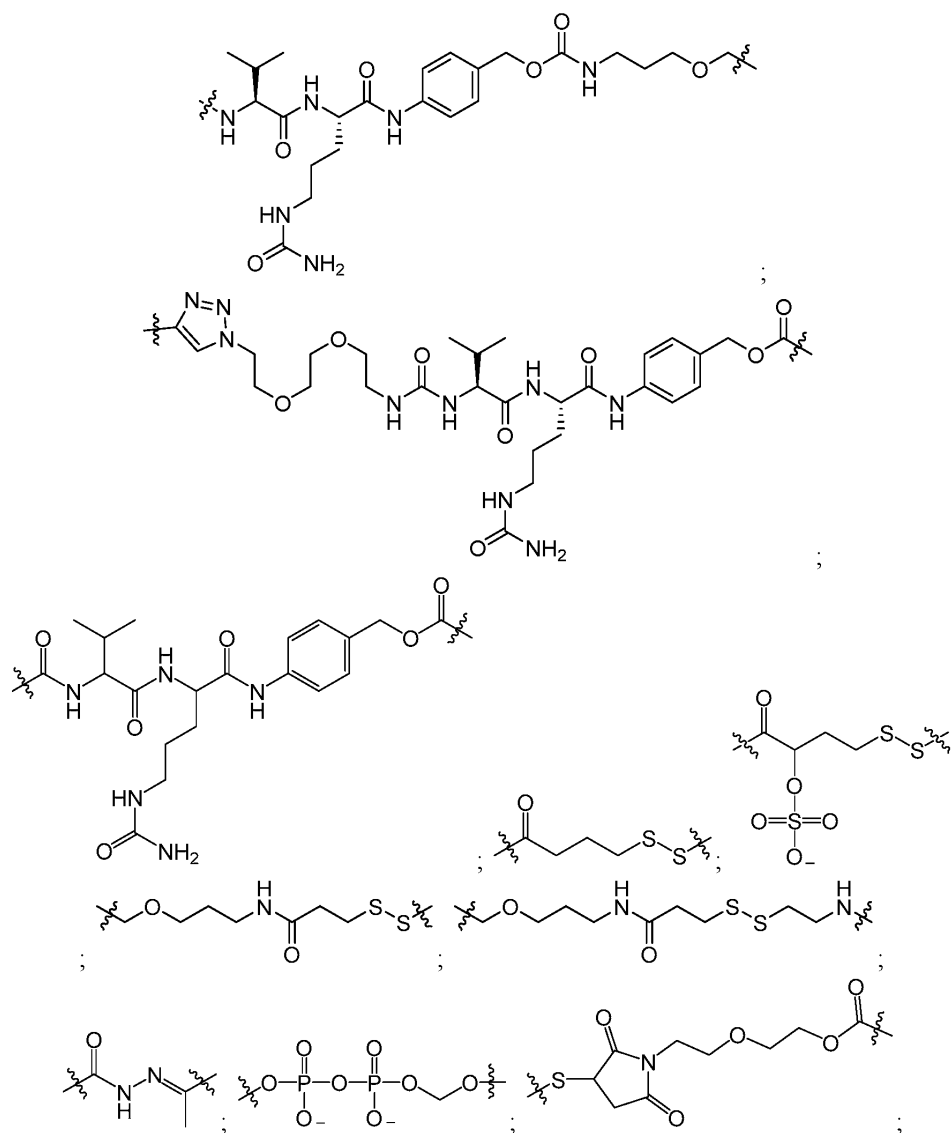
[0255]

일부 실시형태에서, R^2 또는 R^3 은 하기 구조 중 하나를 포함한다:

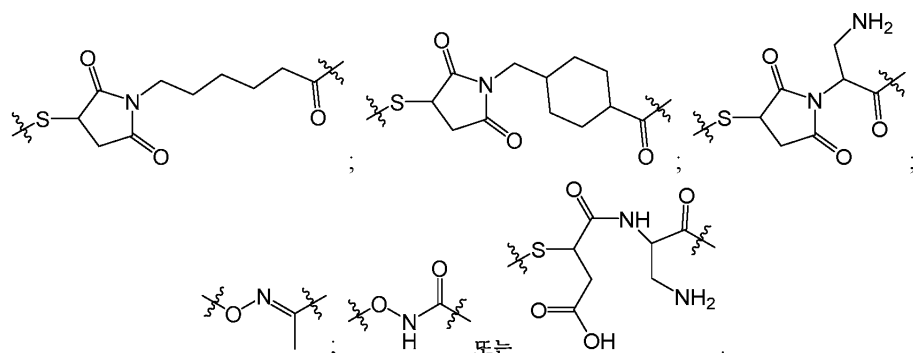


[0256]

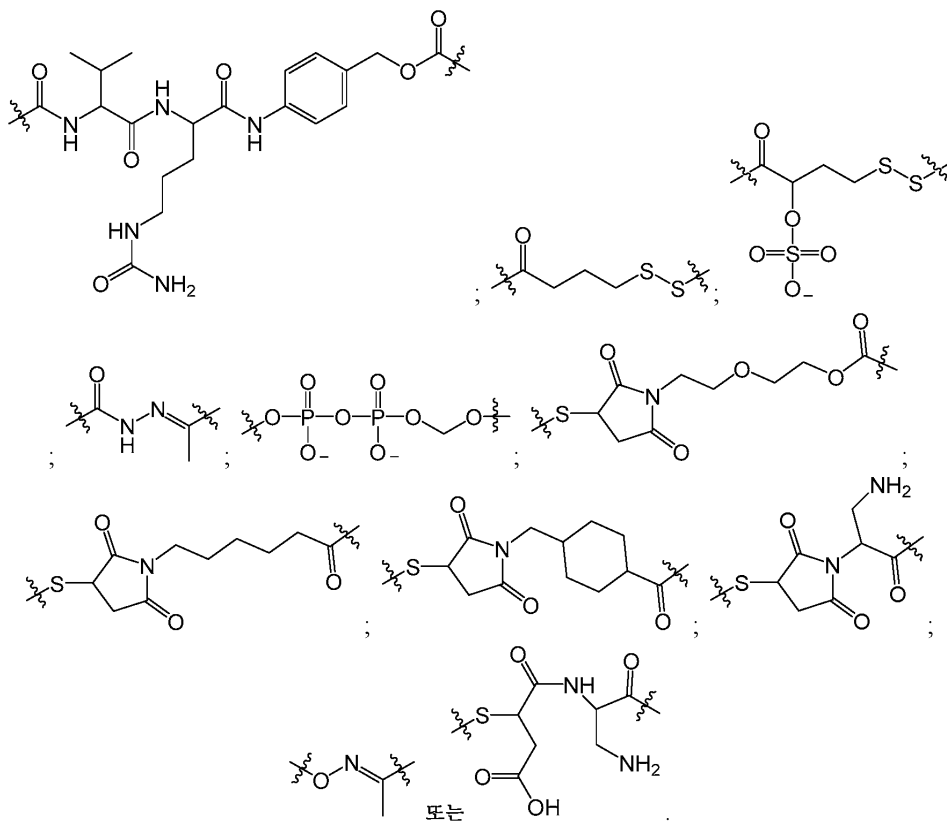
[0257] 일부 실시형태에서, R^2 또는 R^3 은 하기 구조 중 하나를 포함한다:



[0258]

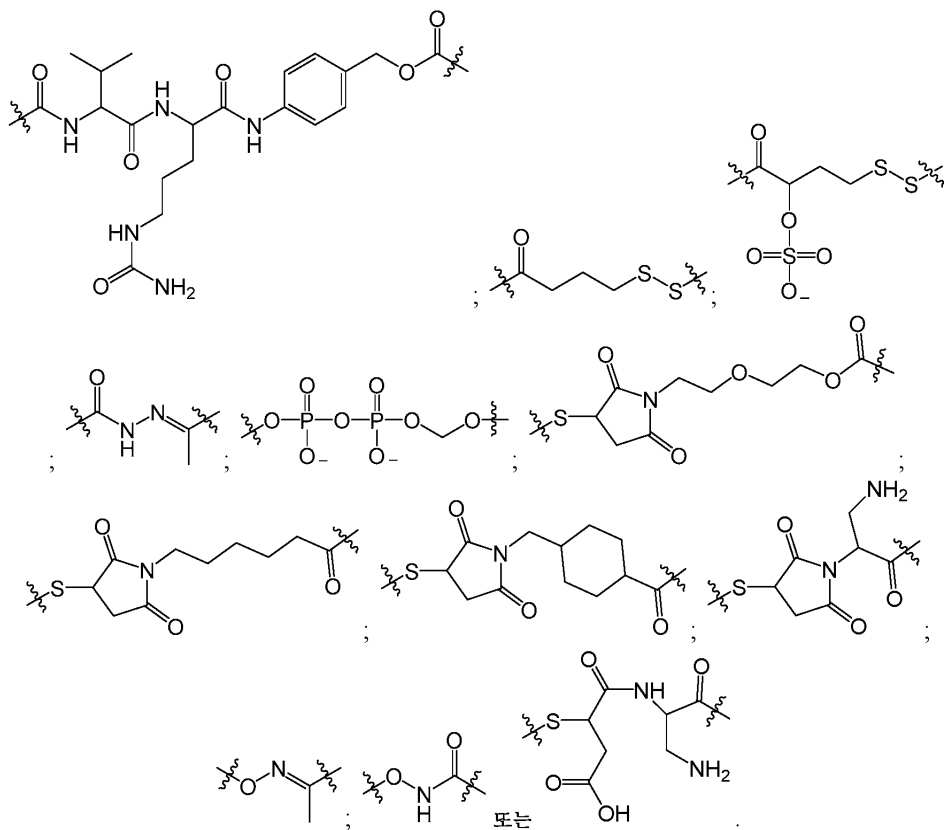


[0259]



[0261]

[0262] 일부 실시형태에서, R^3 은 하기 구조 중 하나를 포함한다:



[0263]

[0264] m 및 n 값은 목적하는 용해도, 투과 효과, 또는 치료학적 적용에 기초하여 선택될 수 있는 변수이다. 다른 실시

형태에서, n 은, 각 발생에서, 독립적으로 1 내지 5의 정수, 예를 들면 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 용해도, 투과 또는 체류는 또한 다른 값의 n 을 선택하여 조정될 수 있다. 특정 실시형태에서, n 은 1 내지 100의 정수이다. 다른 실시형태에서, n 은 1 내지 10의 정수이다. 일부 실시형태에서 n 은 1이다. 일부 실시형태에서 n 은 2이다. 일부 실시형태에서 n 은 3이다. 일부 실시형태에서 n 은 4이다. 일부 실시형태에서 n 은 5이다. 일부 실시형태에서 n 은 6이다. 일부 실시형태에서 n 은 7이다. 일부 실시형태에서 n 은 8이다. 일부 실시형태에서 n 은 9이다. 일부 실시형태에서 n 은 10이다. 특정 실시형태에서, n 은 1 내지 10의 정수이다.

[0265] 일부 실시형태에서, m 은 1 내지 10의 정수이다. 보다 구체적인 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 m 은 1 내지 5의 정수이다. 특정 실시형태에서, 각 발생의 m 은 1 내지 15의 정수이다. 일부 실시형태에서, 각 발생의 m 은 1 내지 10의 정수이다. 추가 실시형태에서, 각 발생의 m 은 1 내지 5의 정수이다.

[0266] 또한 다른 실시형태에서, Q 는, 각 발생에서, 독립적으로 피분석물 분자 또는 고체 지지체와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응 그룹을 포함하는 모이어티이다. 다른 실시형태에서, Q 는, 각 발생에서, 독립적으로, 상보적 반응 그룹 Q' 와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응 그룹을 포함하는 모이어티이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, Q' 는 구조 (I)의 추가 화합물 (예를 들면, R^2 또는 R^3 위치에서) 상에 존재하고, Q 및 Q' 는, 구조 (I)의 화합물 및 구조 (I)의 추가 화합물의 반응으로 구조 (I)의 화합물의 공유결합된 이량체를 야기하는, 상보적 반응 그룹을 포함한다. 구조 (I)의 다량체 화합물은 또한 유사한 방식으로 제조될 수 있고, 본원 개시내용의 실시형태의 범위 내에 포함된다.

[0267] Q 그룹의 타입 및 구조 (I)의 화합물의 나머지에 대한 Q 그룹의 연결은 제한되지 않지만, 단, Q 는 목적하는 결합을 형성하기 위한 적합한 반응성을 갖는 모이어티를 포함한다.

[0268] 특정 실시형태에서, Q 는, 수성 조건하의 가수분해에 취약하지 않지만, 피분석물 분자 또는 고체 지지체 (예를 들면, 아민, 아지드 또는 알킨) 상 상응하는 그룹과의 결합을 형성하기에 충분한 반응성인 모이어티이다.

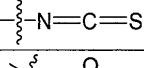
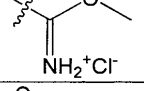
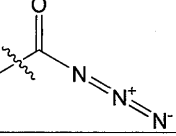
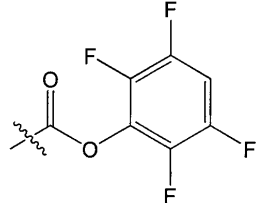
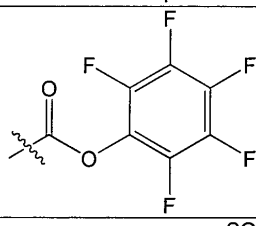
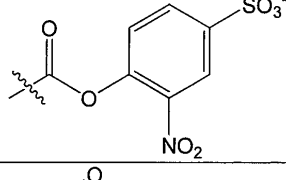
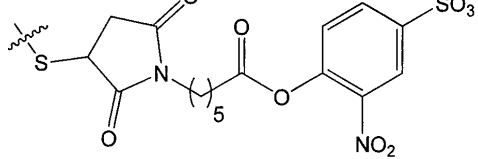
[0269] 구조 (I)의 화합물의 특정 실시형태는 생체-접합 분야에서 일반적으로 이용되는 Q 그룹을 포함한다. 예를 들면 일부 실시형태에서, Q 는 친핵성 반응 그룹, 친전자성 반응 그룹 또는 첨가환화 반응 그룹을 포함한다. 일부 보다 특정한 실시형태에서, Q 는 설프하이드릴, 디설파이드, 활성화된 에스테르, 이소티오시아네이트, 아지드, 알킨, 알켄, 디엔, 친디엔체, 산 할라이드, 설폰 할라이드, 포스핀, α -할로아미드, 비오틴, 아미노 또는 말레이미드 관능성 그룹을 포함한다. 일부 실시형태에서, 활성화된 에스테르는 N -석신이미드 에스테르, 이미도에스테르 또는 폴리플루오로페닐 에스테르이다. 다른 실시형태에서, 알킨은 알킬 아지드 또는 아실 아지드이다.

[0270] Q 그룹은 저장 안정성 또는 다른 목적하는 성질을 증가시키기 위해 보호된 형태로 용이하게 제공될 수 있고, 이어서, 보호 그룹은, 예를 들면, 표적화 모이어티 또는 피분석물과 커플링을 위해 적합한 시점에 제거된다. 따라서, Q 그룹은 반응 그룹의 "보호된 형태"를 포함하고, 여기에는, 상기한 반응 그룹 중 어느 것 및 하기 표 1의 어느 것이 포함된다. Q 의 "보호된 형태"는 미리 결정된 반응 조건하에 Q 에 비해 더 낮은 반응성을 갖지만, 조건하에 Q 로 전환될 수 있고, 바람직하게는 구조 (I)의 화합물의 다른 부분을 분해하거나 이와 반응하지 않는, 모이어티를 언급한다. 당해 기술분야의 숙련가는, 특정한 Q 및 목적하는 최종 사용 및 저장 조건을 기준으로 하여, Q 의 적합한 보호된 형태를 유도할 수 있다. 예를 들면, Q 가 $-SH$ 인 경우, Q 의 보호된 형태는 디설파이드를 포함하고, 이는 환원되어 일반적으로 공지된 기술 및 시약을 사용하는 SH 모이어티를 나타낼 수 있다.

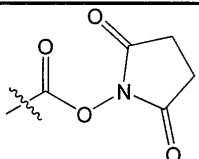
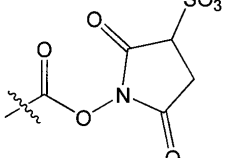
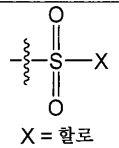
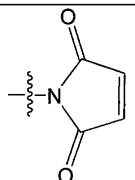
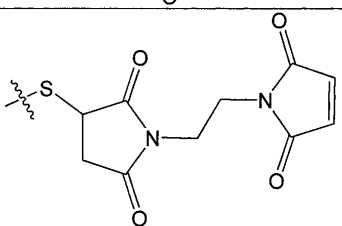
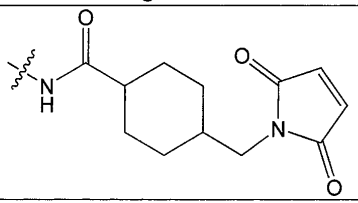
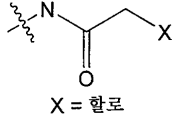
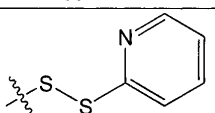
[0271] 예시적인 Q 모이어티는 하기 표 1에 제공된다.

표 1

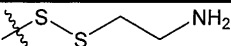
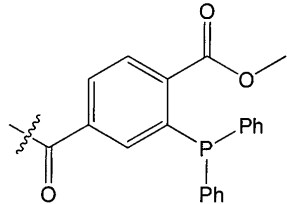
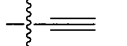
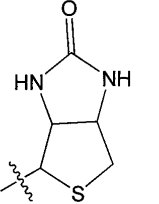
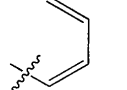
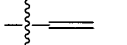
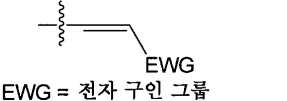
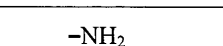
표 1. 예시적인 Q 모이어티

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

[0272]

구조	부류
	활성화된 에스테르
	활성화된 에스테르
 X = 할로	설폰일 할라이드
	말레이미드
	말레이미드
	말레이미드
 X = 할로	α -할로아미드
	디설파이드

[0273]

구조	부류
	디설파이드
	포스핀
	아지드
	알킨
	비오틴
	디엔
	알켄/친디엔체
	알켄/친디엔체
	아미노

[0274]

[0275]

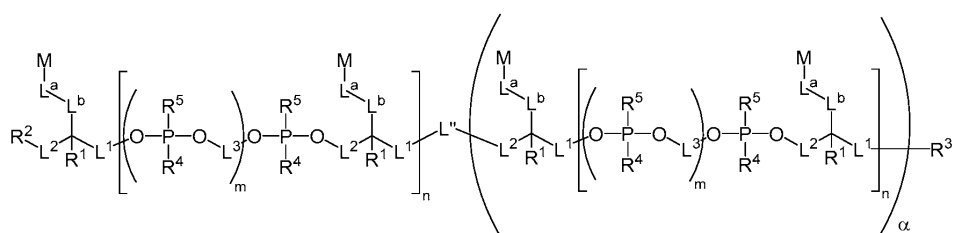
일부 실시형태에서, Q가 SH인 경우에, SH 모이어티는, 예를 들면 또다른 구조 (I)의 화합물 상에서 또다른 설프 하이드릴 그룹과 디설파이드 결합을 형성하는 경향이 있을 것임을 주의하여야 한다. 따라서, 일부 실시형태는 디설파이드 이량체의 형태인 구조 (I)의 화합물을 포함하고, 디설파이드 결합은 SH Q 그룹으로부터 유도된다.

[0276]

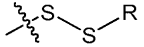
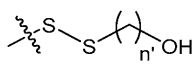
R^2 및 R^3 중 하나 또는 이들 둘 다가 구조 (I)의 추가 화합물에 대한 링크를 포함하는, 구조 (I)의 화합물이 또한 특정 실시형태의 범위 내에 포함된다. 예를 들면, 여기서, R^2 및 R^3 중 하나 또는 이들 둘 다는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, R_c 는 OL' 이고, L' 는 구조 (I)의 추가 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 이러한 화합물은, 예를 들면 약 10개의 "M" 모이어티 (즉, $n = 9$)를 갖고, 두번째 구조 (I)의 화합물 상에서 상보적 Q' 그룹과 반응하기에 적합한 "Q" 를 갖는, 첫번째 구조 (I)의 화합물을 제조하여 제조될 수 있다. 이러한 방식에서, 예를 들면 100개 이상의 임의의 수의 "M" 모이어티를 갖는 구조 (I)의 화합물은, 각각의 단량체를 순차적으로 커플링할 필요없이 제조할 수 있다. 이러한 구조 (I)의 화합물의 예시적인 실시형태는 하기 구조 (I')를 갖는다:

[0277]

구조 (I')



[0278]

- [0279] 상기 구조 (I')에서,
- [0280] 각 발생의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^a , L^b , L^1 , L^2 , L^3 , M, m, 및 n은 독립적으로 구조 (I)의 화합물에 정의되어 있고;
- [0281] L"는 Q 모이어티 (예를 들면, 표 1에서와 같이)와 상응하는 Q' 모이어티와의 반응으로부터 수득된 관능성 그룹을 포함하는 링커이고;
- [0282] a는 1 초과, 예를 들면 1 내지 100, 또는 1 내지 10의 정수이거나 이를 포함한다.
- [0283] 다른 구조 (I')의 화합물은 당해 기술 분야의 숙련가에 의해, 예를 들면, 본원에 제공된 구조 (I)의 화합물을 이량체화 또는 중합하여 유도될 수 있다.
- [0284] 다른 실시형태에서, Q 모이어티는 디설파이드 모이어티로서 용이하게 차폐되고 (예를 들면, 보호됨), 이는 이후에 환원되어 목적하는 표적 모이어티에 결합하는 활성화된 Q 모이어티를 제공할 수 있다. 예를 들면, Q 모이어티는 하기 구조를 갖는 디설파이드로서 차폐될 수 있다:
- [0285] 
- [0286] 상기 화학식에서, R은 임의로 치환된 알킬 그룹이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, Q는 하기 구조를 갖는 디설파이드 모이어티로서 제공된다:
- [0287] 
- [0288] 상기 화학식에서, n'는 1 내지 10의 정수, 예를 들면 6이다.
- [0289] 일부 다른 실시형태에서, R^2 또는 R^3 중 하나는 OH 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 이고, R^2 또는 R^3 중 나머지는 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 표적 모이어티는 항체, 세포 표면 수용체 길항제 또는 세포 표면 수용체 작용제 등이다. 또한 다른 실시형태에서, 고체 지지체는 중합체성 비드 또는 비-중합체성 비드이다. 표적 모이어티는 다수의 전략적 표적에 지시될 수 있다. 예를 들면, 생물학적 표적은 세포 표면 수용체 작용제, 예를 들면, 종양 세포 항원 일 수 있다. 종양 세포 항원은 종양-특이적 항원 및 종양-연관 항원, 예를 들면 EGFR, HER 2, 엽산염 수용체, CD20, CD33, 종양태아 항원 (예를 들면, 알파태아단백질, 암배아 항원, 미숙 라미닌 수용체, TAG-72), CA-125, MUC-1, 상피 종양 항원, 티로시나제, 흑색종-연관 항원 (MAGE), 및 RAS 또는 p53의 비정상 생성물을 포함한다. 종양 세포 항원은 또한 종양태아, 종양바이러스 (예를 들면, HPV E6, E7), 과발현/축적 (예를 들면, BING-4, 칼슘 활성화된 클로라이드 채널 2, 9D7, Ep-CAM, EphA3, HER2, 텔로머라제, 메소텔린, SAP-1, 수르비빈), 캔서-테티스 (cancer-tetis) (예를 들면, BAGE 부류, CAGE 부류, GAGE 부류, MAGE 부류, SAGE 부류, XAGE 부류), 직계-제한(lineage-restricted), 돌연변이화, 번역-후 변경, 유전자형, CT9 또는 CT10 (예를 들면, NY-ESO-1/LAGE-1, PRAME)을 특징으로 하는 항원을 포함할 수 있다.
- [0290] 일부 실시형태에서, M은 각 발생에서, 독립적으로 NSAID, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제 또는 알킬화제이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티는 항암제이다. 특정한 특이적 실시형태에서, M은 각 발생에서, 독립적으로 항암제이고, 표적 모이어티는 종양 세포 항원에 대해 특이적인 항체이다.
- [0291] 본원에 사용된 항암제는, 유도제, 즉, 약물이 또다른 분자에 (예를 들면, Q 모이어티를 포함하기 위해) 접합 또는 부착될 수 있도록 변형 또는 유도된 항암제를 포함한다. 예를 들면, 마이탄신은 암 약물이고, 마이탄신노이드는 암 약물 유도제이다.
- [0292] 특정 실시형태에서, 항암제를 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 포스포티딜이노시톨 키나제 (PI3K) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGF1R) 억제제, 야누스 키나제 (JAK) 억제제, Met 키나제 억제제, SRC 부류 키나제 억제제, 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MEK) 억제제, 세포외-신호-조절 키나제 (ERK) 억제제, 토포이소머라제 억제제 (예를 들면, 이리노테칸, 또는 예를 들면, 에토포시드, 또는 예를 들면, 독소루비신), 타산 (예를 들면, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하는 항-미세관 제제), 항-대사물질 제제 (예를 들면, 5-FU 또는 예를 들면, 겐시타빈), 알킬화 제제 (예를 들면, 시스플라틴 또는 예를 들면, 사이클로포스파미드), 또는 타산

이다.

[0293] 본원 개시내용의 화합물의 실시형태로 변형 또는 도입될 수 있는 항암제는, 예를 들면, 아우리스타틴 F; 아우리스타틴 E; 마이탄신; 칼리케아미신; 파클리탁셀; 독소루비신; 크립토피신; 에블로티닙; CC-1065; 카르젤레신; SJG-136; DSB-120; 아파티닙; 이레사; 메토틱세이트; DNA 메틸화제 (예를 들면, 프로카바진, 테모졸로마이드, 다카바진, N-메틸로-N-니트로우레아, N-메틸-N'-니트로-N-니트로구아닌 등)를 포함한다.

[0294] 항암제의 다른 비-제한적 예는 Gleevec[®] (이마티닙 메실레이트), Velcade[®] (보르테조미드), 카소텍스 (비칼루타미드), Iressa[®] (게피티닙), 및 아드리아마이신, 알킬화제, 예를 들면, 티오테파 및 사이클로스포스파미드 (CYTOXAN[®]); 알킬 설포네이트, 예를 들면, 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예를 들면, 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 이는 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리에틸렌올로멜라민을 포함함; 질소 머스타드, 예를 들면, 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비틴, 펜에스테린, 프리드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예를 들면, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예를 들면, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, Casodex[®], 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 예를 들면, 메토틱세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 염산 유사체, 예를 들면, 데노프테린, 메토틱세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예를 들면, 플루다라빈, 6-머캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들면, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 안드로젠, 예를 들면, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스트락톤; 항-아드레날(anti-adrenals), 예를 들면, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물(replenisher), 예를 들면, 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미놀레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘로미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK.RTM.; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피프프로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예를 들면, 파클리탁셀 (TAXOL[™], Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 및 도세탁셀 (TAXOTERE[™], Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 레티노산; 에스페라미신 또는 카페시타빈을 포함한다. 또한 적합한 암 약물로서 중앙에 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬 제제는, 예를 들면, 타목시펜, (Nolvadex[™]), 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (Fareston)를 포함하는 항-에스트로젠; 및 항-안드로젠, 예를 들면, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤라이드, 및 고세렐린; 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토틱세이트; 백금 유사체, 예를 들면, 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 캄프토테신-11 (CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO), 듀오카르마이신 A, 또는 페메트렉세드 (Alimta)을 포함한다.

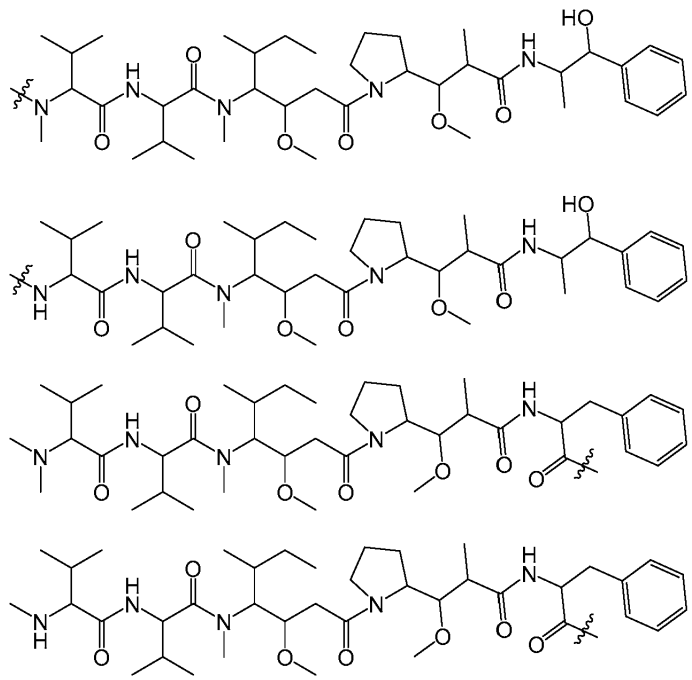
[0295] 목적하는 경우, 본원 개시내용의 화합물 또는 조성물의 실시형태를 일반적으로 처방되는 항암제, 예를 들면, Herceptin[®], Avastin[®], Erbitux[®], Rituxan[®], Taxol[®], Arimidex[®], Taxotere[®], ABVD, AVICINE, 아바코보맘, 아크리딘 카복시아미드, 아데카투무맘, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딕, 3-아미노피리딘-2-카복살데히드 티오세미카바존, 아모나피드, 안트라센디온, 항-CD22 면역독소, 항신생물제, 항종양형성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다르, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설포스이민, CBV (화학요법), 칼리쿨린, 세포-주기 비특이 항신생물제, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리볼린, 에베를리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로테신, 포스페스트롤, ICE 화학요법 용법, IT-101, 이맥손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로

폴벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도마이드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토졸로마이드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포(Pawpaw), 픽산트론, 프로테아좀 억제제, 레베카마이신, 레시퀴 모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사파시타빈, 스텐포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트룩사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 또는 조수퀴다르와 병용하여 사용할 수 있다.

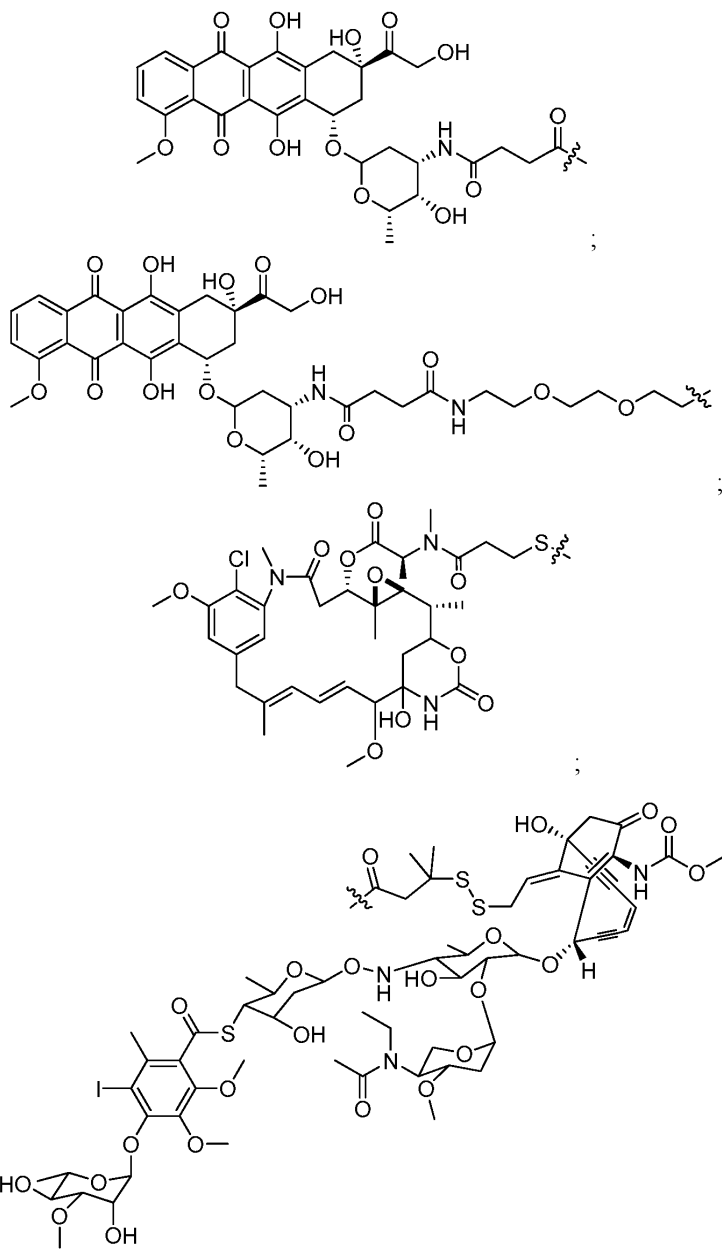
[0296] M은 목적하는 치료학적 및/또는 광학 성질을 기초로 하여, 예를 들면, 특정 질환 또는 상태 (예를 들면, 암)를 치료하거나 특정 색상 및/또는 형광 방출 파장을 생성하는 것을 기초로 하여 선택된다. 일부 실시형태에서, M은 각 발생에서 동일하고; 그러나, 각각의 발생하는 M은 동일한 M일 필요는 없고, 특정 실시형태는 M이 각 발생에서 동일하지 않은 화합물을 포함한다는 것을 유의하는 것이 중요하다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 각각의 M은 동일하지 않고, 상이한 M 모이어티는 상이한 치료학적 성질 (예를 들면, 세포독성)을 갖도록 선택된다. 일부 실시형태에서, 각각의 M은 동일하지 않고, 상이한 M 모이어티는 동일한 또는 유사한 치료학적 성질 (예를 들면, 세포독성)을 갖도록 선택된다.

[0297] 따라서, 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M은 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제 또는 알킬화제이다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M은 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 또는 알킬화제이다. 일부 특정한 실시형태에서, M은, 각 발생에서, 독립적으로 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제 또는 알킬화제이다. 특정한 구체적인 실시형태에서, M은, 각 발생에서, 독립적으로 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 또는 알킬화제이다.

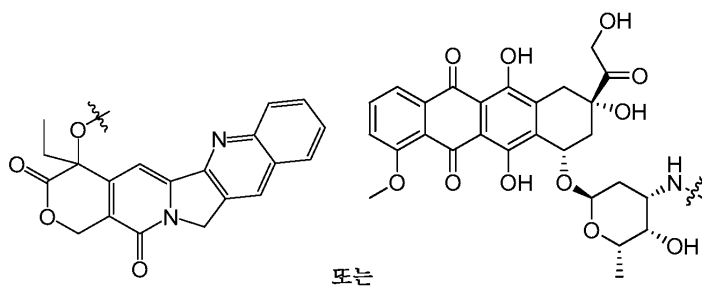
[0298] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M은 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파클리탁셀, SN-38, 칼리케아미신, 안트라마이신, 아베이마이신, 시카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오프트라마이신 A, 네오프트라마이신 B, 포로트라마이신 프로트라카르신, 시바노미신, 시비로마이신, 토마마이신, 머탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸, 및 루비테칸으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0299]

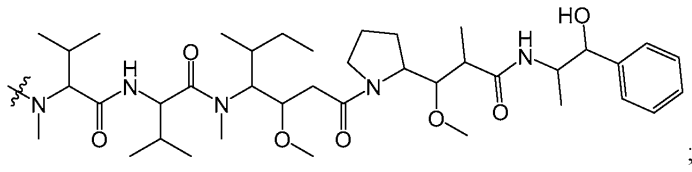
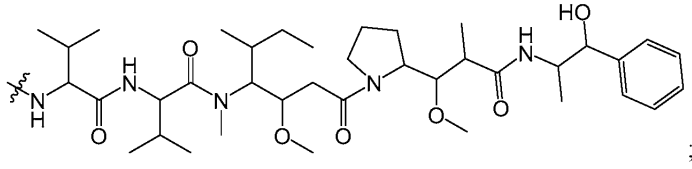
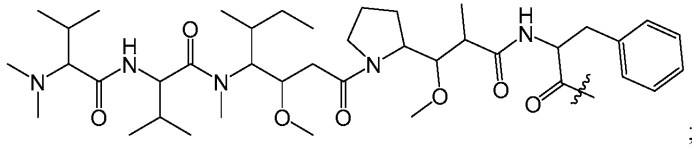
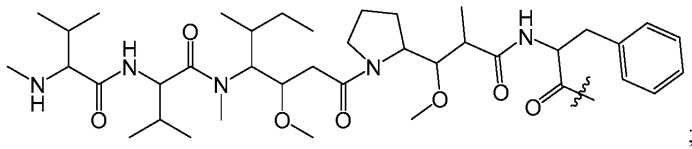


[0300]

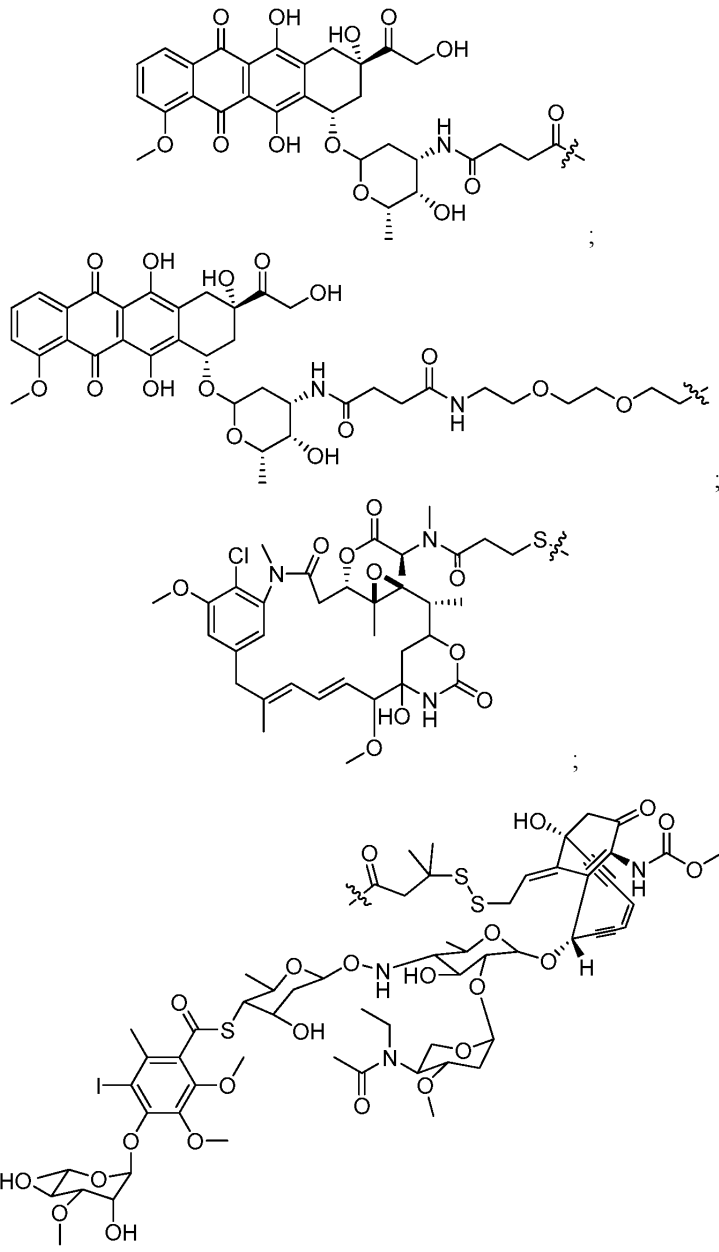


[0301]

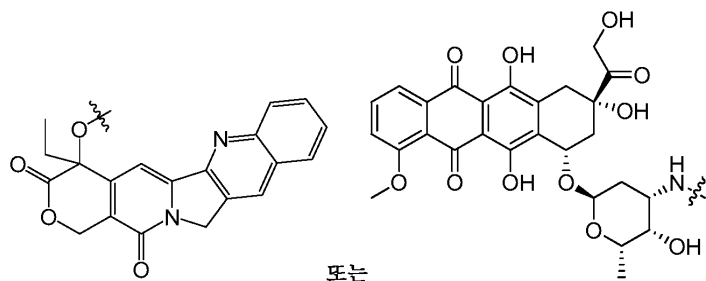
[0302] 일부 실시형태에서, 각 발생의 M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0303]



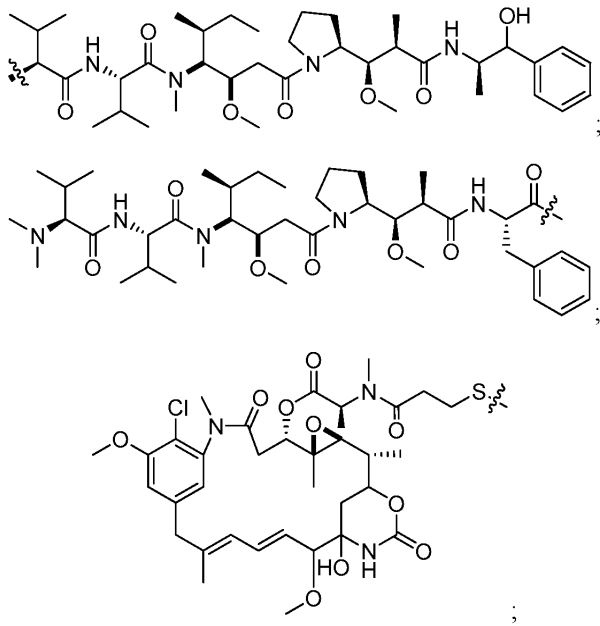
[0304]



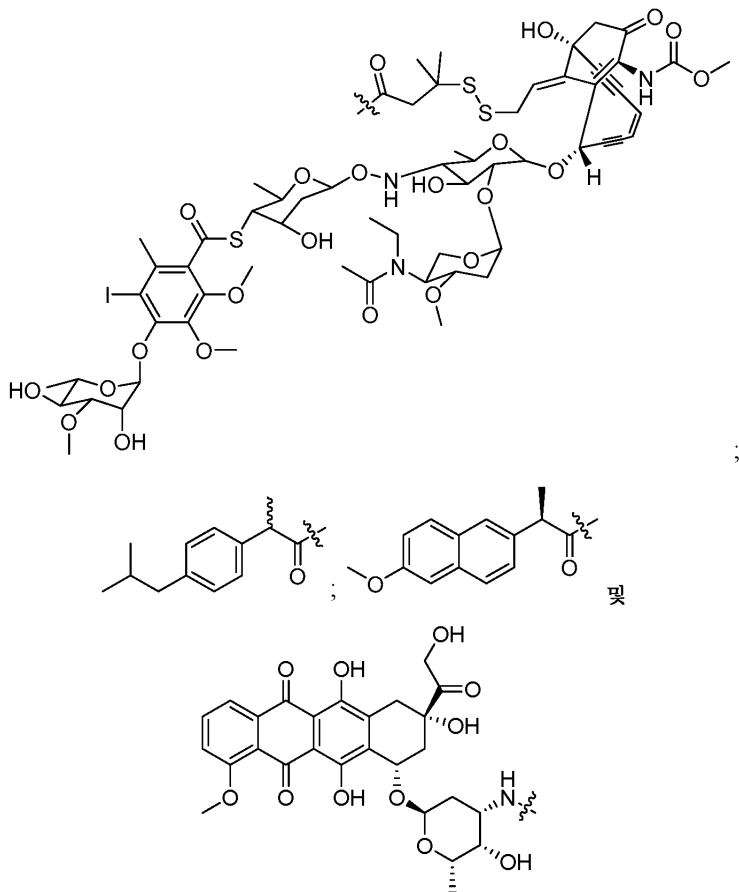
[0305]

또는

[0306] 특정 실시형태에서, 각각의 M은 독립적으로 하기로부터 선택된다:



[0307]



[0308]

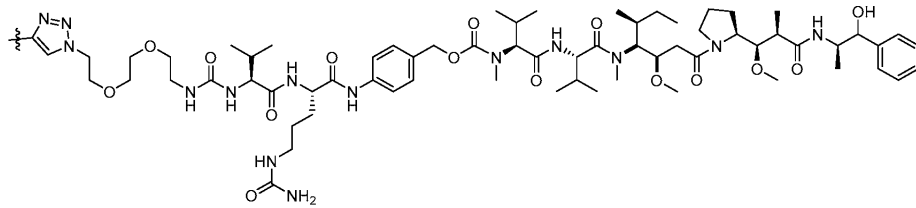
[0309] 용이하게 예시하기 위해 분자의 나머지와 특정 부착점 (즉, ~~~)을 갖는 것으로 도시되지만, M 모이어티는 임의의 이용가능한 지점 (예를 들면, 질소, 산소, 카복시, 카보닐 등에서)을 통해 부착될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가는 적합한 부착점을 결정할 수 있다.

[0310] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M은 항신생물제 (예를 들면, 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파클리탁솔, SN-38), 에네딘 항종양 항생제 (예를 들면, 칼리케아미신 또는 보

다 특히 칼리케아미신 γ 1), 알킬화제 (예를 들면, PBD 또는 피롤로 벤조 디아제핀), 마이탄시노이드 (예를 들면, 머탄신, 엠탄신) 토포이소머라제 억제제 (예를 들면, SN38, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸, 루비테칸)이다.

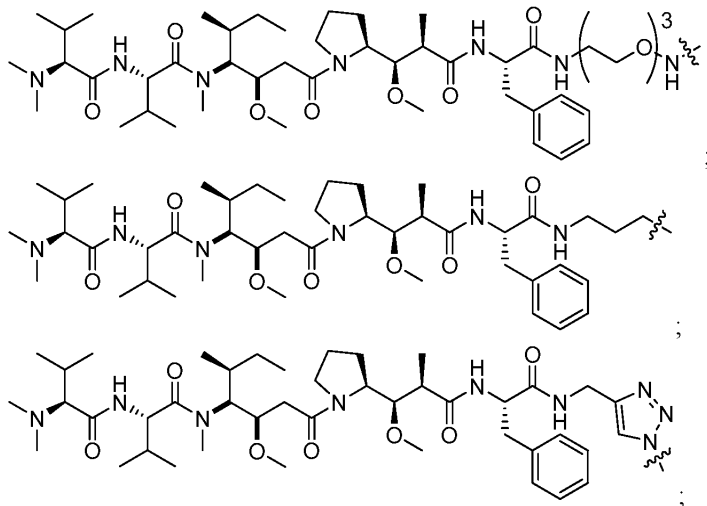
[0311] 일부 실시형태에서, 각 발생의 M은 항신생물제 (예를 들면, 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파클리탁솔, SN-38), 에네딘 항종양 항생제 (예를 들면, 칼리케아미신 또는 보다 특히 칼리케아미신 γ 1), 알킬화제 (예를 들면, PBD 또는 피롤로 벤조 디아제핀), 마이탄시노이드 (예를 들면, 머탄신, 엠탄신) 토포이소머라제 억제제 (예를 들면, SN38, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸, 루비테칸)이다.

[0312] 특정 실시형태에서, L^a-M은 하기 구조를 갖는다:

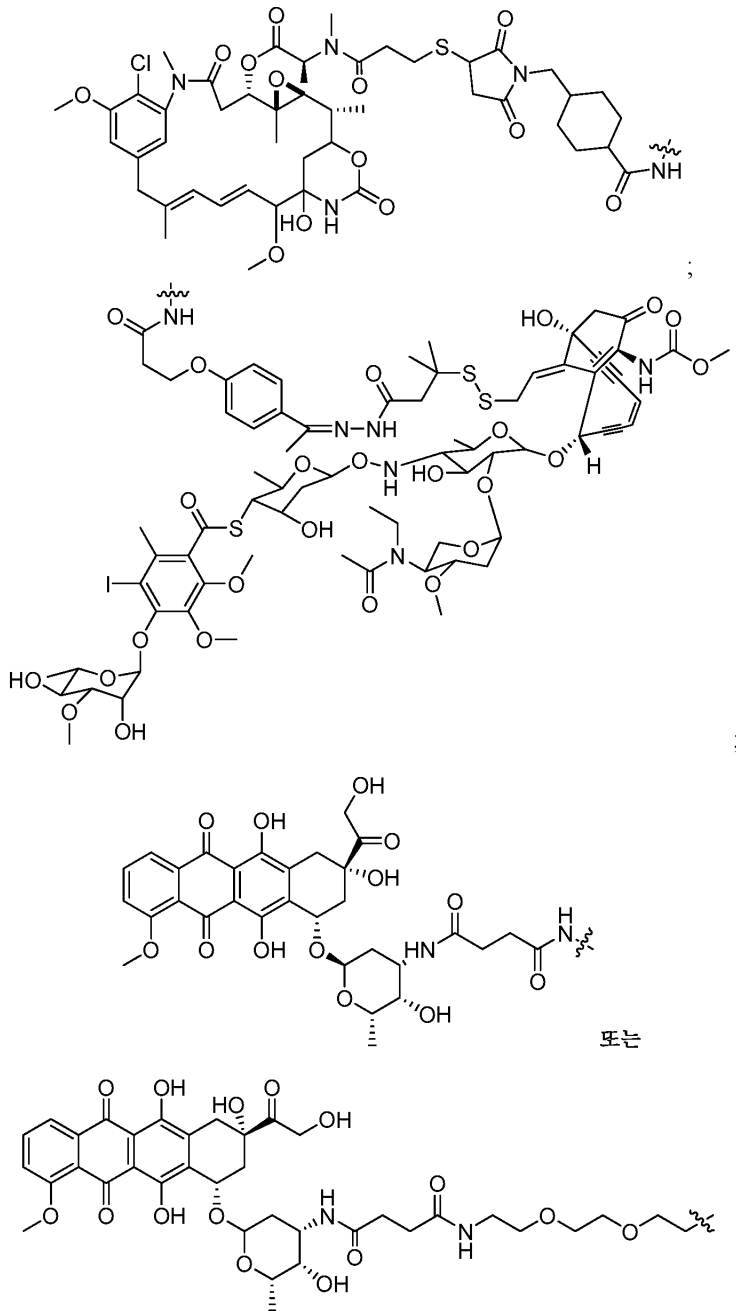


[0313]

[0314] 특정 실시형태에서, L^b-M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0315]



[0316]

[0317]

상기한 것 중 어느 것의 또한 가일층 실시형태에서, M은 동일하다. 다른 실시형태에서, 각각의 M은 상이하다. 또한 추가의 실시형태에서, 하나 이상의 M은 동일하고, 하나 이상의 M은 상이하다.

[0318]

일부 실시형태에서 선택된 발생의 M은 동일하지 않고, 상이한 M 모이어티는 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 방법에서 사용하기 위한 흡광도 및/또는 방출을 갖도록 선택된다. 예를 들면, 이러한 실시형태에서 상이한 M 모이어티는 하나의 파장에서 방사선의 흡광도가 FRET 메카니즘에 의해 상이한 파장에서 방사선의 방출을 야기하도록 선택된다. 예시적인 M 모이어티는 목적하는 최종 용도를 기초로 하여 당해 기술분야의 숙련가에 의해 선택되어 적합하게 선택될 수 있다. FRET 방법을 위한 예시적인 M 모이어티는 플루오레세인 및 5-TAMRA (5-카복시테트라 메틸로다민, 석신이미딜 에스테르) 염료를 포함한다.

[0319]

M은 M 상 임의의 위치로부터 분자의 나머지(즉, 원자)에 부착될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가는 M을 분자의 나머지에 부착하기 위한 수단을 인지할 수 있다. 예시적인 방법은 본원에 기재된 "클릭" 반응을 포함한다.

[0320]

일부 실시형태에서, M은 형광 또는 유색 모이어티이다. 임의의 형광 및/또는 유색 모이어티가 사용될 수 있고, 예를 들면, 당해 기술분야에 공지된 것, 전형적으로 비색, UV, 및/또는 형광 검정에서 사용되는 것이 사용될 수 있다. 본원 개시내용의 다양한 실시형태에 유용한 M 모이어티의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만: 크산텐 유

도체 (예를 들면, 플루오레세인, 로다민, 오레곤 그린, 에오신 또는 텍사스 레드); 시아닌 유도체 (예를 들면, 시아닌, 인도카보시아닌, 옥사카보시아닌, 티아카보시아닌 또는 메로시아닌); 스쿠아레인 유도체 및 환-치환된 스쿠아레인, 이는 Seta, SeTau, 및 Square 염료를 포함함; 나프탈렌 유도체 (예를 들면, 단실 및 프로단 유도체); 쿠마린 유도체; 옥사디아졸 유도체 (예를 들면, 피리딜옥사졸, 니트로벤즈옥사디아졸 또는 벤즈옥사디아졸); 안트라센 유도체 (예를 들면, 안트라퀴논, 이는 DRAQ5, DRAQ7 및 CyTRAK 오렌지를 포함함); 피렌 유도체, 예를 들면, 캐스케이드 블루; 옥사진 유도체 (예를 들면, 나일 레드, 나일 블루, 크레실 바이올렛, 옥사진 170); 아크리딘 유도체 (예를 들면, 프로플라빈, 아크리딘 오렌지, 아크리딘 옐로우); 아릴메틴 유도체: 아우라민, 크리스탈 바이올렛, 말라카이트 그린; 및 테트라피롤 유도체 (예를 들면, 포르핀, 프탈로시아닌 또는 빌리루빈)를 포함한다. 다른 예시적인 M 모이어티는 하기를 포함한다: 시아닌 염료, 크산테이트 염료 (예를 들면, Hex, Vic, Nedd, Joe 또는 Tet); 야키마 옐로우; 레드몬드레드; 탐라; 텍사스 레드 및 alexa fluor[®] 염료.

[0321] 상기 중 어느 것의 또한 다른 실시형태에서, M은 3개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이의 조합, 예를 들면 4개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이의 조합, 또는 심지어 5개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, M은 6개의 아릴 또는 헤테로아릴 환, 또는 이의 조합을 포함한다. 추가 실시형태에서, 환은 융합된다. 예를 들면 일부 실시형태에서, M은 3개 이상의 융합 환, 4개 이상의 융합 환, 5개 이상의 융합 환, 또는 심지어 6개 이상의 융합 환을 포함한다.

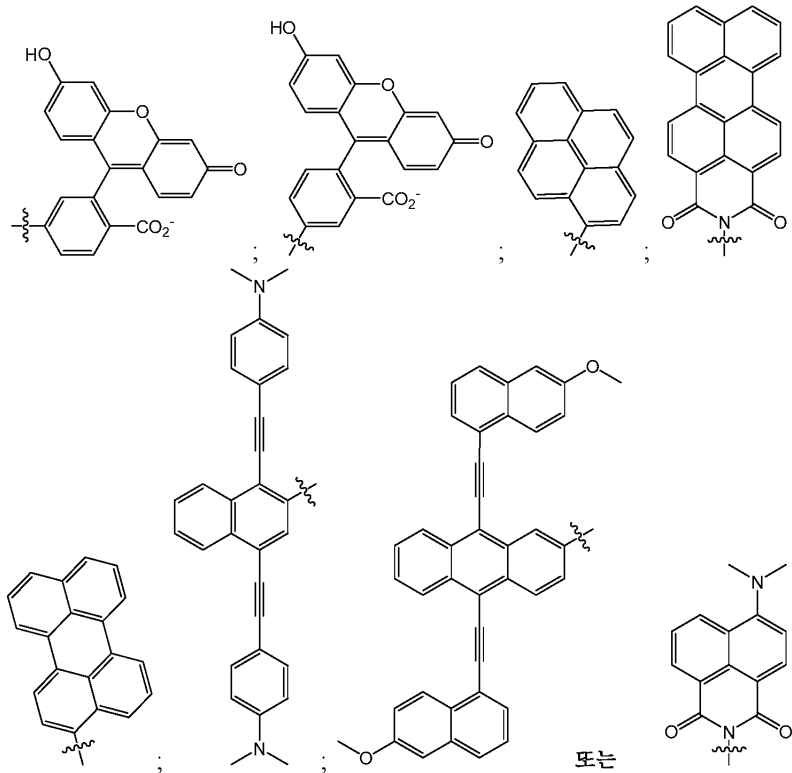
[0322] 일부 실시형태에서, M은 사이클릭이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 M은 카보사이클릭이다. 다른 실시형태에서, M은 헤테로사이클릭이다. 상기 중 또한 다른 실시형태에서, M은, 각 발생에서, 독립적으로 아릴 모이어티를 포함한다. 이들 실시형태의 일부에서, 아릴 모이어티는 멀티사이클릭이다. 다른 보다 특정한 예에서, 아릴 모이어티는 융합-멀티사이클릭 아릴 모이어티이고, 예를 들면, 이는 적어도 3, 적어도 4, 또는 심지어 4개 초과 아릴 환을 포함할 수 있다.

[0323] 상기 화합물 중 어느 것의 다른 실시형태에서, M은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이다.

[0324] 상기 중 어느 것의 또한 추가의 실시형태에서, M은 적어도 하나의 치환체를 포함한다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 치환체는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 하이드록시, 설프하이드릴, 알콕시, 아릴옥시, 페닐, 아릴, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, t-부틸, 카복시, 설포네이트, 아미드, 또는 포릴 그룹이다.

[0325] 상기 중 일부 또한 추가의 특정한 실시형태에서, M은 디메틸아미노스티벤, 퀴나크리돈, 플루오로페닐-디메틸-BODIPY, his-플루오로페닐-BODIPY, 아크리딘, 테틸렌, 섹시페닐, 포르피린, 벤조피렌, (플루오로페닐-디메틸-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, (비스-플루오로페닐-디플루오로보라-디아자-인다센)페닐, 쿼터페닐, 바이-벤조티아졸, ter-벤조티아졸, 바이-나프틸, 바이-안트라실, 스쿠아레인, 스쿠아릴륨, 9,10-에티닐안트라센 또는 ter-나프틸 모이어티이다. 다른 실시형태에서, M은 p-테르페닐, 페릴렌, 아조벤젠, 페나진, 페난트롤린, 아크리딘, 티오크산트렌, 크리센, 루브렌, 코로넨, 시아닌, 페틸렌 이미드, 또는 페틸렌 아마이드 또는 이의 유도체이다. 또한 추가의 실시형태에서, M은 쿠마린 염료, 레조루핀 염료, 디피로메텐붕소 디플루오라이드 염료, 루테늄 비피리딜 염료, 에너지 전달 염료, 티아졸 오렌지 염료, 폴리메틴 또는 N-아릴-1,8-나프탈이미드 염료이다.

[0326] 일부 실시형태에서, M은 피렌, 페릴렌, 페릴렌 모노이미드 또는 6-FAM 또는 이의 유도체이다. 일부 다른 실시형태에서, M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0327]

[0328]

카복실산 그룹을 포함하는 M 모이어티가 상기 음이온 형태 (CO_2^-)로 도시되지만, 당해 기술 분야의 숙련가는 이것이 pH에 좌우되어 가변적일 수 있고, 양성자화된 형태 (CO_2H)가 다양한 실시형태에 포함되는 것을 이해할 수 있다.

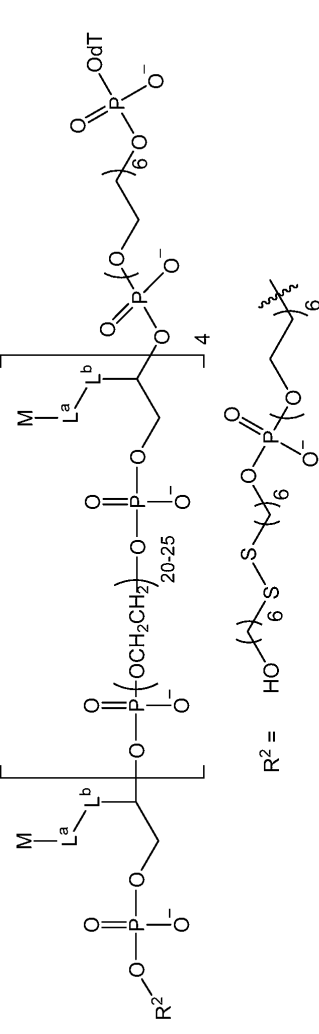
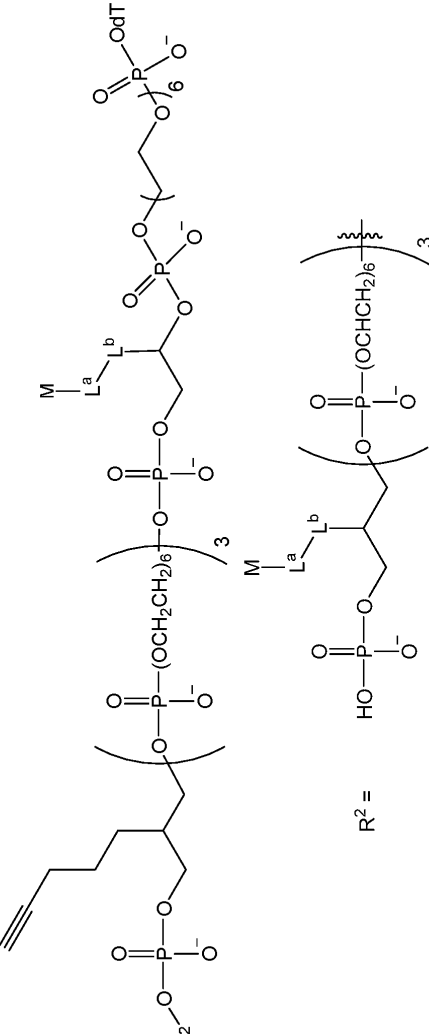
[0329]

일부 특정한 실시형태에서, 화합물은 표 2로부터 선택된 화합물이다. 표 2에서 화합물을 실시예에 기재된 절차에 따라서 제조하고, 이들의 신원확인을 질량 분광분석으로 확인할 수 있다.

표 2

표 2. 구조 I의 예시적인 화합물

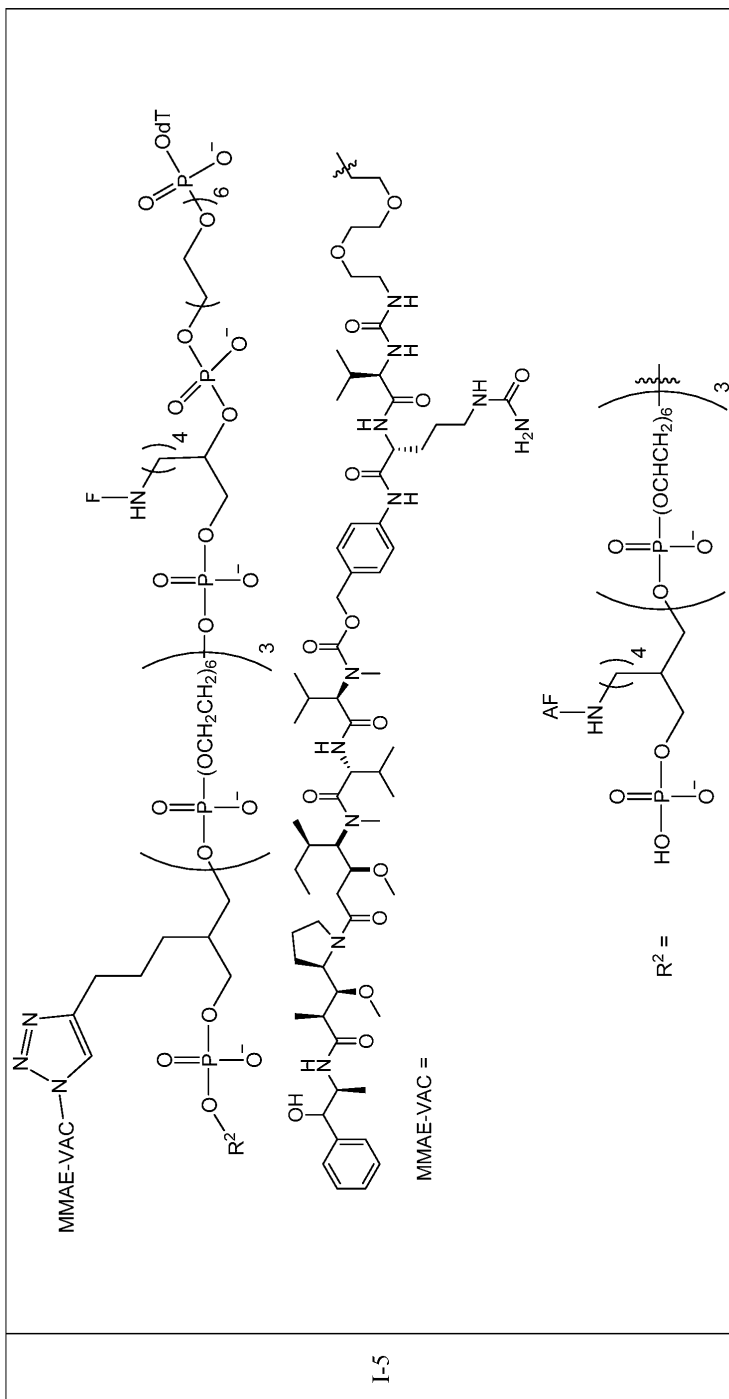
화합물	구조
I-1	<div><p>$\text{R}^2 = \text{HO}-(\text{CH}_2)_6-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)(\text{O}^-)-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)(\text{O}^-)-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)(\text{O}^-)-\text{OdT}$</p></div>

화학물	구조	
I-2		
I-3		

[0331]

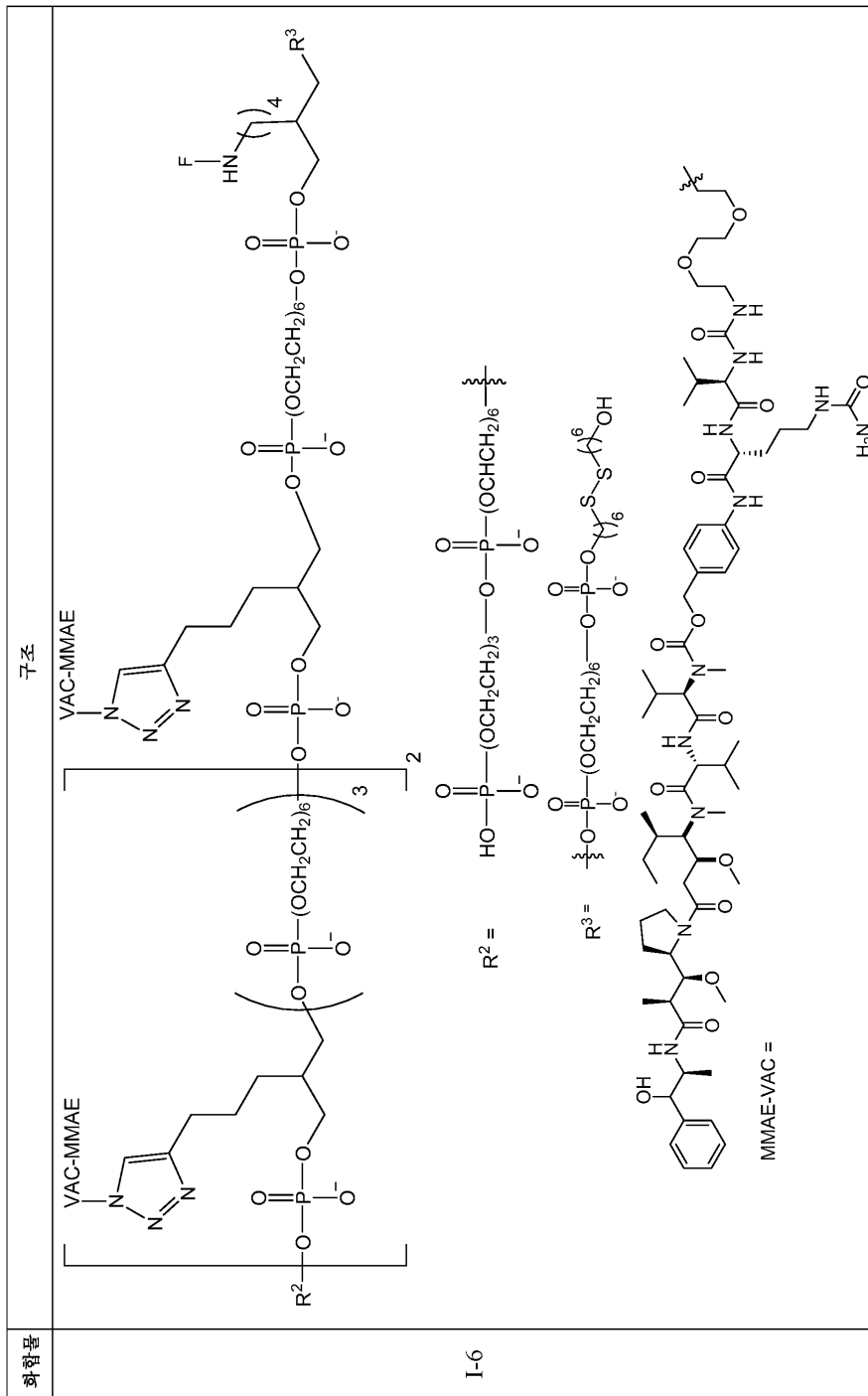
화학물	구조
I-4	<p>MMAE-VAC =</p> <p>$R^2 =$</p>

[0332]



화학물	<div data-bbox="197 792 229 848" data-label="Text">구조</div> <div data-bbox="237 524 381 1173" data-label="Chemical-Block"> <p>AF =</p> </div>
-----	---

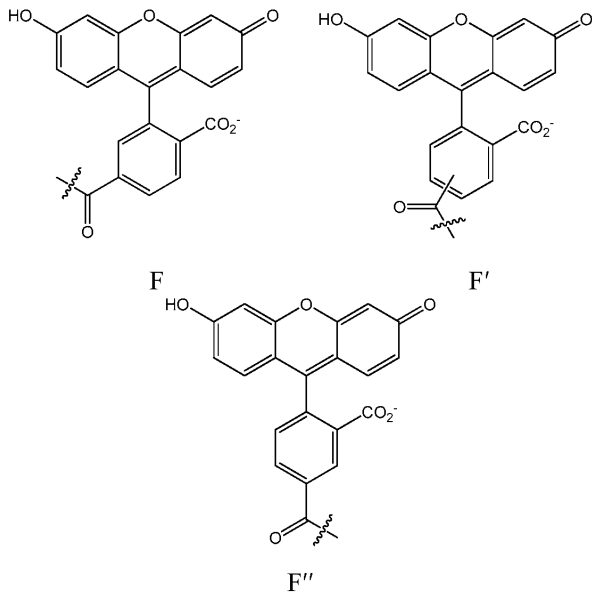
[0334]



[0335]

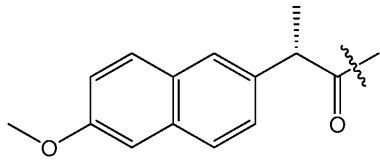
[0336]

표 2에서 및 본 출원 전반에 걸쳐서 사용되는 M은 달리 지시하지 않는 한, 구조 (I)의 화합물에 제공된 정의를 갖는다. 일부 실시형태에서, M은 F, F', F'', N', I', D', D'', 또는 AF이다. F, F' 및 F''는 각각 하기 구조를 갖는 플루오레세인 모이어티를 언급한다:



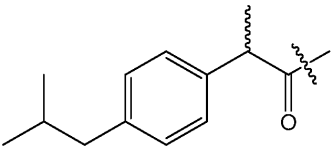
[0337]

[0338] "N'"는 하기 구조를 언급한다:



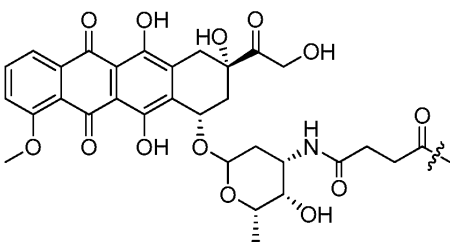
[0339]

[0340] "I'"는 하기 구조를 언급한다:



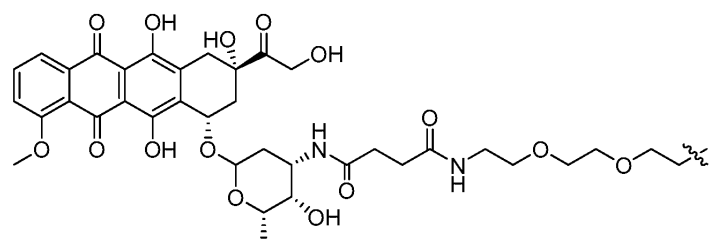
[0341]

[0342] "D'"는 하기 구조를 언급한다:



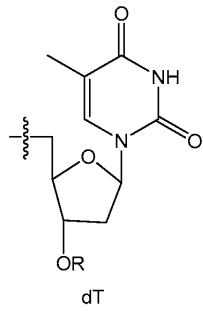
[0343]

[0344] "D'"는 하기 구조를 언급한다:



[0345]

[0346] "dT"는 하기 구조를 언급한다:

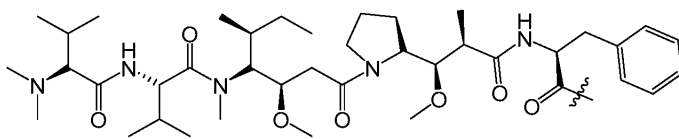


[0347]

[0348] 상기 화학식에서,

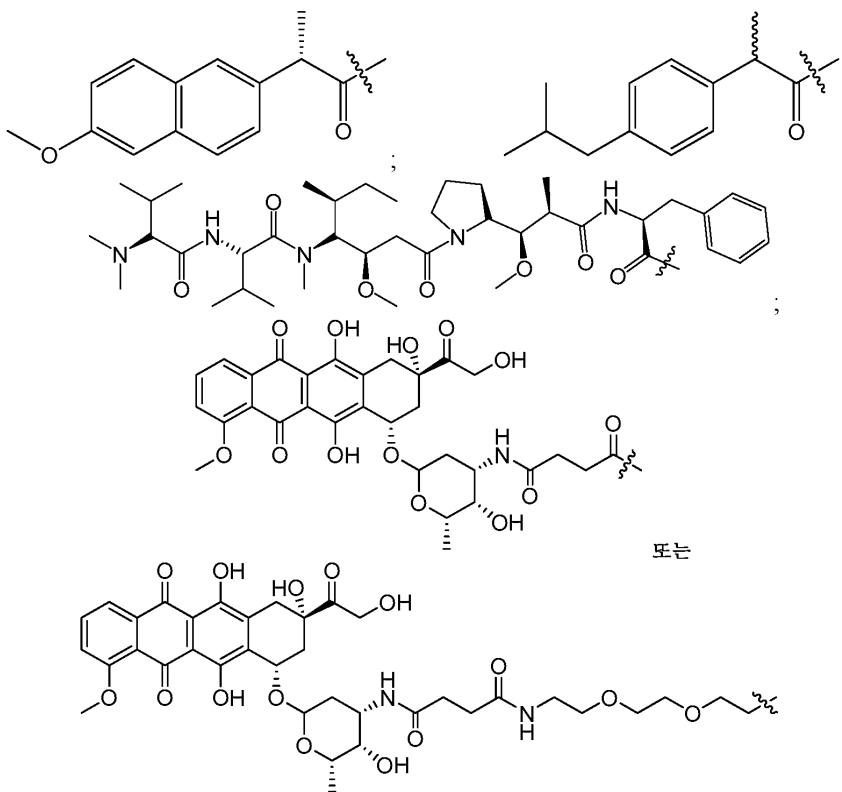
[0349] R은 H 또는 직접 결합이다.

[0350] "AF"는 하기 구조를 언급한다:



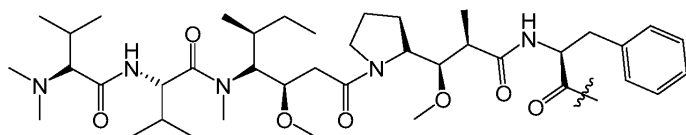
[0351]

[0352] 따라서, 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



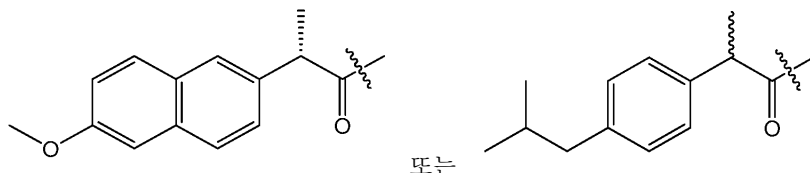
[0353]

[0354] 일부 보다 구체적인 실시형태에서, 각 발생의 M은 하기 구조를 하기 구조 중 하나를 갖는다:



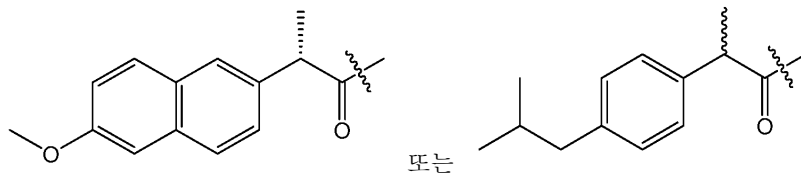
[0355]

[0356] 특정 실시형태에서, 치료는 통증 또는 염증을 감소 또는 완화시킴을 포함한다. 특정 실시형태에서, 치료는 통증 제어 또는 통증 관리를 포함한다. 일부 특정한 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0357]

[0358] 일부 보다 구체적인 실시형태에서, 각 발생의 M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:

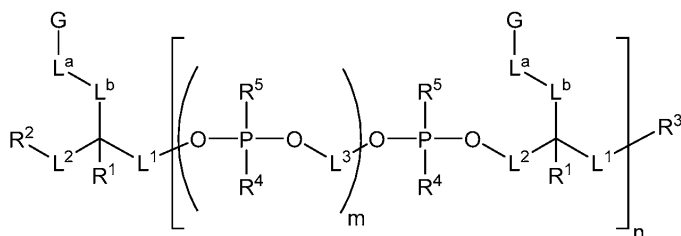


[0359]

[0360] 일부 실시형태는, 표적화 모이어티, 예를 들면, 항체에 접합된, 표 2에 제공된 특정 화합물을 포함하는, 상기 화합물 중 어느 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나의 구조 (I)의 화합물은 항체에 접합된다. 일부 실시형태에서, 1-2개의 구조 (I)의 화합물은 항체에 접합된다. 일부 실시형태에서, 2개의 구조 (I)의 화합물은 항체에 접합된다. 일부 실시형태에서, 3개의 구조 (I)의 화합물은 항체에 접합된다. 일부 실시형태에서, 4개의 구조 (I)의 화합물은 항체에 접합된다. 일부 실시형태에서, 5개의 구조 (I)의 화합물은 항체에 접합된다. 일부 실시형태에서, 5개 이하의 구조 (I)의 화합물은 항체에 접합된다.

[0361] 다양한 실시형태에서, 반응성 중합체는 구조 (I)의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 이들 반응성 중합체는, 다수의 합성 방법론 (예를 들면, 상기한 "클릭" 반응)을 통해 상보적 모이어티와 반응하여 M 및 반응성 중합체 사이에 공유 결합을 형성하여, 이에 의해 구조 (I)의 화합물을 형성하기에 유용한 모이어티를 포함하는, 합성 중간체이다. 따라서, 다양한 실시형태에서 구조 (I)의 화합물은 하기 구조 (II) 또는 이의 입체이성체, 염 또는 호변체를 갖는 반응성 중합체를 사용하여 형성된다:

[0362] 구조 (II)



[0363]

[0364] 상기 구조 (II)에서,

[0365] G는, 각 발생에서, 독립적으로 상보적 반응성 그룹과 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹, 또는 이의 보호된 유사체를 포함하는 모이어티이고;

[0366] L^a는, 각 발생에서, 독립적으로 임의로 생리학적으로 절단가능한 링커이고, L^b는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 생리학적으로 비-절단가능한 링커이고, 단, 적어도 하나의 발생의 L^a 및 L^b는 함께 4개 초과를 포함하

고;

- [0367] L^1 및 L^2 는, 각 발생에서, 독립적으로 임의의 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌 또는 헤테로방향족 링커이고;
- [0368] L^3 은, 각 발생에서, 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐렌 또는 헤테로알키닐렌 링커이고;
- [0369] R^1 은, 각 발생에서, 독립적으로 H, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0370] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H, OH, SH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르, 헤테로알킬, $-OP(=R_a)(R_b)R_c$, Q, 또는 이의 보호된 형태, 또는 L' 이고;
- [0371] R^4 는, 각 발생에서, 독립적으로 O^- , S^- , OZ , SZ 또는 $N(R^6)_2$ 이고, 여기서, Z는 양이온이고, 각각의 R^6 은 독립적으로 H 또는 알킬이고;
- [0372] R^5 는, 각 발생에서, 독립적으로 옥소, 티옥소이거나 부재하고;
- [0373] R_a 는 O 또는 S이고;
- [0374] R_b 는 OH, SH, O^- , S^- , OR_d 또는 SR_d 이고;
- [0375] R_c 는 OH, SH, O^- , S^- , OR_d , OL' , SR_d , 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 헤테로알콕시, 알킬에테르, 알콕시알킬에테르, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포알킬, 티오포스포알킬, 포스포알킬에테르 또는 티오포스포알킬에테르이고;
- [0376] R_d 는 카운터 이온이고;
- [0377] Q는, 각 발생에서, 독립적으로 표적 모이어티 상 보완적 반응성 그룹 Q'와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응성 그룹, 또는 이의 보호된 형태를 포함하는 모이어티이고;
- [0378] L' 는, 각 발생에서, 독립적으로 Q에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 표적 모이어티, 표적 모이어티에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 고체 지지체 잔기에 대한 공유 결합을 포함하는 링커, 뉴클레오시드에 대한 공유 결합을 포함하는 링커 또는 구조 (I)의 추가 화합물에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고;
- [0379] m은, 각 발생에서, 독립적으로 0 이상의 정수이고;
- [0380] n은 1 이상의 정수이다.
- [0381] 일부 실시형태에서, 하나의 발생의 G는 형광 염료 모이어티를 포함한다.
- [0382] 일부 실시형태에서, 반응성 중합체는 하기 표 3으로부터 선택된다.

표 3

표 3. 구조 (II)의 예시적인 반응성 중합체

화합물	구조	MW 실측치 계산치
II-1	<p>$R^2 = \text{HO}-(\text{CH}_2)_6-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)(\text{O}^-)-[\text{CH}_2]_6-\text{O}-$</p>	6446.6 6446.7

[0383]

화합물	구조	MW	실측치	계산치
II-2	<div><p style="text-align: center;">$\text{R}^2 = \text{HO}-(\text{CH}_2)_6-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}^-$</p></div>	6690.0	6687.9	

화학물	구조	MW 실측치 계산치
II-3	<p>Chemical structure of compound II-3, showing a complex molecule with multiple phosphate groups and a fluorinated chain. The structure includes a terminal alkyne group, a fluorinated chain with a phosphate, a long alkyl chain with a phosphate, and a terminal phosphate group. The structure is labeled with $R^2 =$ and a repeating unit with a subscript 3.</p>	3727

[0385]

[0386]

특정 실시형태는 치료학적으로 유효한 형광 화합물을 지시하고, 단, 적어도 하나의 발생의 M은 형광 염료가 아니고, 적어도 하나의 발생의 M은 형광 염료이다. 치료학적으로 유효한 형광 화합물은 적어도 하나의 생물학적 활성 모이어티 또는 이의 단편 또는 생물학적 활성 모이어티, 또는 이의 단편의 프로드럭을 포함하는 화합물을 포함하고, 이는 광, 예를 들면, 자외선 광이 여기할 때 형광 신호를 방출한다.

[0387]

본원에 개시된 화합물의 실시형태는, 상기 화합물 중 어느 것에서 변수를 적절히 선택하여, 당해 기술분야의 숙련가가 목적하는 및/또는 미리 결정된 몰 형광 (molar fluorescence)(몰 밝기(molar brightness))을 갖는 화합물에 도달할 수 있음을 의미하는 "조정성(tunable)"이다. 화합물의 특정 실시형태의 "조정성(tunability)"은 사용자가 특정 검정에서 사용하기 위한 목적하는 형광 및/또는 색상을 갖는 화합물에 용이하게 도달하게 한다. 모든 변수가 본원에 개시된 화합물의 특정 실시형태의 몰 형광에 영향을 미칠 수 있지만, M, L³, m 및 n의 적절한 선택이 개시된 화합물의 실시형태의 몰 형광에 중요한 역할을 하는 것으로 고려된다. 따라서, 하나의 실시형태에서 목적하는 몰 형광을 갖는 화합물을 수득하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 공지된 형광을 갖는 M 모이어

티를 선택하고, M 모이어티를 포함하는 구조 (I)의 화합물을 제조하고, L^3 , m 및 n에 대한 적합한 변수를 선택하여 목적하는 물 형상에 도달함을 포함한다.

[0388] 설명을 용이하게 하기 위해, 인 모이어티 (예를 들면, 포스페이트 등)를 포함하는 다양한 화합물을 음이온 상태 (예를 들면, $OP(O)(OH)O^-$, $-OP(O)_3^{2-}$)로 도시한다. 당해 기술분야의 숙련가는, 전하가 pH에 의존하고, 하전되지 않은 (예를 들면, 양성자화 또는 염, 예를 들면, 나트륨 또는 다른 양이온) 형태가 또한 본원 개시내용의 실시형태의 범위 내에 포함된다는 것을 용이하게 이해할 수 있다.

[0389] 상기 화합물 중 어느 것 및 하나 이상의 표적화 모이어티 (예를 들면, 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 세포 표면 수용체 작용제 등)를 포함하는 조성물이 다양한 다른 실시형태에서 제공된다. 일부 실시형태에서, 질환을 치료하기 위한 방법에서 이러한 조성물의 용도가 또한 제공되고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 구조 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여함을 포함하고, 상기 구조에서, 각각의 M은 독립적으로 질환을 치료하는데 효과적인 생물학적 활성 모이어티이다.

[0390] 약제학적 조성물

[0391] 하나의 실시형태는 본원에 개시된 실시형태 중 어느 하나에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0392] 또다른 실시형태는 다수의 접합체를 포함하는 조성물을 제공하고, 상기 접합체는 단일 링크를 통해 2개 이상의 생물학적 활성 모이어티에 공유결합된 항체를 포함하고 (예를 들면, 구조 (I)의 화합물), 여기서, 다수의 접합체는 적어도 90% 구조적 균질성(structural homogeneity)을 갖는다. 보다 특정한 실시형태에서, 다수의 접합체는 적어도 95% 구조적 균질성을 갖는다. 관련 실시형태에서, 다수의 접합체는 99% 초과 구조적 균질성을 갖는다. 특정 실시형태에서, 단일 링크는 중합체 주쇄에 대한 링크이고, 중합체 주쇄는 이에 공유결합된 2개 이상의 생물학적 활성 모이어티를 포함한다. 상기한 실시형태 중 일부에서, 접합체 또는 접합체들은 구조 (I)의 화합물을 포함한다.

[0393] 특정 실시형태에서, 각각의 접합체는 독립적으로 구조 (I)의 화합물이고, 여기서, R^2 및 R^3 중 하나는 $-OP(=R_a)(R_b)OL'$ 또는 L' 이고, L' 는 항체 또는 항체에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이다.

[0394] 다른 실시형태는 약제학적 조성물을 지시한다. 약제학적 조성물은 임의로 하나 (또는 그 이상)의 구조 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여로 제형화된다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 주사로 제형화된다. 또한 추가의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 구조 (I)의 화합물 및 추가 치료제 (예를 들면, 항암제)를 포함한다. 이러한 치료제의 비-제한적 예는 하기에 기재된다.

[0395] 적합한 투여 경로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐, 점막경유, 경피, 질, 귀, 비강, 및 국소 투여를 포함한다. 추가로, 단지 예의 방식으로, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사, 뿐만 아니라 경막내, 직접 심실내, 복강내, 림프내, 및 비강내 주사를 포함한다.

[0396] 특정 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 전신 방식보다는 국부로, 예를 들면, 화합물의 기관으로의 직접 주사를 통해 종종 데포 제제 또는 지효성 방출 제형으로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 장기간 작용하는 제형은 이식 (예를 들면 피하 또는 근육내)으로 또는 근육내 주사로 투여된다. 추가로, 다른 실시형태에서, 약물은 표적화 약물 전달 시스템으로, 예를 들면, 기관-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 실시형태에서, 리포솜은 표적화되고 기관에 의해 선택적으로 채택된다. 또한 다른 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 신속 방출 제형 형태로, 연장된 방출 제형 형태로, 또는 중간 정도 방출 제형 형태로 제공된다. 또한 다른 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 국소 투여된다.

[0397] 구조 (I)의 화합물은 넓은 투여량(dosage) 범위에 걸쳐서 효과적이다. 예를 들면, 성인 사람의 치료에서, 하루에 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 하루에 5 내지 40 mg의 투여량이 일부 실시형태에서 사용되는 투여량의 예이다. 예시적인 투여량은 하루에 10 내지 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료될 대상자, 치료될 대상자의 체중, 및 담당 의사의 선호 및 경험에 좌우될 것이다.

[0398] 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 단일 용량(dose)으로 투여된다. 전형적으로, 이러한 투여는 제제를 신속하게 도입하기 위해 주사, 예를 들면, 정맥내 주사에 의한 투여이다. 그러나, 다른 경로를 적합하게

사용한다. 구조 (I)의 화합물의 단일 용량은 또한 급성 상태의 치료를 위해 사용될 수 있다.

- [0399] 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 다중 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 투약(dosing)은 하루에 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 초과이다. 다른 실시형태에서, 투약은 1개월에 약 1회, 2주에 1회, 1주에 1회, 또는 격일에 1회이다. 또다른 실시형태에서 구조 (I)의 화합물 및 또다른 제제는 하루에 약 1 내지 하루에 약 6회 함께 투여된다. 또다른 실시형태에서 구조 (I)의 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만 동안 지속된다. 또한 또다른 실시형태에서 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월, 또는 1년 이상 동안 지속한다. 일부 경우에, 연속 투약을 필요한 만큼 오래 성취되고 유지한다.
- [0400] 구조 (I)의 화합물의 투여는 필요한 만큼 오래 지속할 수 있다. 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 또는 28일 이상 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 진행중(ongoing) 기준으로, 예를 들면, 만성 효과 치료를 위해 만성적으로 투여된다.
- [0401] 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 투여량으로 투여된다. 화합물 약동학에서 대상자간 가변성 때문에, 투약 용법의 개별화는 최적의 치료에 필수적이라는 것이 당해 기술분야에 공지된다. 본원 개시내용의 화합물의 투약은 본원 개시내용에 비추어 통상의 실험에 의해 발견될 수 있다.
- [0402] 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 약제학적 조성물로 제형화된다. 특정한 실시형태에서, 약제학적 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공함을 실행하는, 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리적으로 허용되는 담체를 사용하는 통상의 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 좌우된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물을 제형화하는데 적합한 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체, 및 부형제를 사용한다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).
- [0403] 구조 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들), 또는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 본원에 제공한다. 특정 실시형태에서, 기재된 화합물을 약제학적 조성물로서 투여하고, 여기서, 구조 (I)의 화합물은 병용 요법에서와 같이 다른 활성 성분과 함께 혼합된다. 하기 병용 요법 섹션에서 및 본원 개시내용에 걸쳐서 나열된 활성물질의 모든 병용물이 본원에 포함된다. 특정한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 구조 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0404] 본원에 사용된 약제학적 조성물은, 구조 (I)의 화합물과 다른 화학 성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 농후화제, 및/또는 부형제와의 혼합물을 언급한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화합물의 유기체로의 투여를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법의 실행시, 본원에 제공된 구조 (I)의 화합물의 치료학적 유효량이 약제학적 조성물 형태로 치료될 질환, 장애 또는 의학적 상태를 갖는 포유동물에게 투여된다. 특정한 실시형태에서, 포유동물은 사람이다. 특정 실시형태에서, 치료학적 유효량은 질환의 중증도, 대상자의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 효능 및 다른 인자에 좌우되어 가변적이다. 구조 (I)의 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 병용하여 사용된다.
- [0405] 하나의 실시형태에서, 하나 이상의 구조 (I)의 화합물은 수용액으로 제형화된다. 특정한 실시형태에서, 수용액은, 단지 예의 방식으로, 생리적으로 적합한 완충제, 예를 들면, Hank 용액, Ringer 용액, 또는 생리학적 식염수 완충제로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 구조 (I)의 화합물은 점막경유 투여를 위해 제형화된다. 특정한 실시형태에서, 점막경유 제형은 침투될 장벽에 적합한 침투제를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 다른 비경구 주사를 위해 제형화되는 또한 다른 실시형태에서, 적합한 제형은 수성 또는 비-수용액을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 이러한 용액은 생리적으로 적합한 완충제 및/또는 부형제를 포함한다.
- [0406] 또다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 경구 투여를 위해 제형화된다. 본원에 기재된 화합물은 활성 화합물을, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 합하여 제형화된다. 다양한 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은, 단지 예의 방식으로, 정제, 분말, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 엘릭서제, 슬러리, 현탁액 등을 포함하는 경구 투여량 형태로 제형화된다.
- [0407] 특정 실시형태에서, 경구 사용을 위한 약제학적 제제를 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물과 혼합하고, 임의로 수득한 혼합물을 연마하고, 목적하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합

물을 가공하여, 정제 또는 당의정 코어를 수득하여 제조한다. 적합한 부형제는, 특히 필러, 예를 들면, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제: 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 다른 것, 예를 들면: 폴리비닐피롤리돈 (PVP 또는 포비돈) 또는 칼슘 포스페이트이다. 특정한 실시형태에서, 붕해제를 임의로 첨가한다. 붕해제는, 단지 예의 방식으로, 가교결합 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 나트륨 알기네이트를 포함한다.

[0408] 하나의 실시형태에서, 투여량 형태, 예를 들면, 당의정 코어 및 정제는, 하나 이상의 적합한 코팅과 함께 제공된다. 특정한 실시형태에서, 농축된 당 용액을 투여량 형태의 코팅을 위해 사용한다. 당 용액은, 임의로 추가 성분, 예를 들면, 단지 예의 방식으로, 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티탄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함한다. 염료 및/또는 안료는 또한 임의로 식별 목적으로 코팅에 첨가된다. 추가로, 염료 및/또는 안료는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 임의로 이용된다.

[0409] 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 본원에 기재된 화합물의 치료학적 유효량을 다른 경구 투여량 형태로 제형화한다. 경구 투여량 형태는 젤라틴으로 만들어진 밀어맞춤(push fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질, 밀폐 캡슐을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 밀어맞춤 캡슐은 하나 이상의 필러와 혼합한 활성 성분을 포함한다. 필러는, 단지 예의 방식으로, 락토스, 결합제, 예를 들면, 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들면, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및, 임의로, 안정화제를 포함한다. 다른 실시형태에서, 연질 캡슐은 적합한 액체에 용해 또는 현탁되는 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다. 적합한 액체는, 단지 예의 방식으로, 하나 이상의 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 추가로, 안정화제를 임의로 첨가한다.

[0410] 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 적어도 하나의 본원에 기재된 화합물은 협착 또는 설하 투여를 위해 제형화된다. 협착 또는 설하 투여에 적합한 제형은, 단지 예의 방식으로, 정제, 로젠지제, 또는 겔을 포함한다. 또한 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 볼루스 주사 또는 연속식 주입에 적합한 제형을 포함하는, 비경구 주사를 위해 제형화된다. 특정한 실시형태에서, 주사용 제형은 단위 투여량 형태 (예를 들면, 앰플) 또는 다중 용량 컨테이너로 존재한다. 보존제는, 임의로, 주사 제형에 첨가된다. 또한 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 무균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제형화된다. 비경구 주사 제형은 임의로 제형화 제제, 예를 들면, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 비경구 투여를 위한 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가 실시형태에서, 활성 화합물 (예를 들면, 구조 (I)의 화합물)의 현탁액을 적합한 유성 주사 현탁액으로서 제조한다. 본원에 기재된 약제학적 조성물에서 사용하기 위해 적합한 친유성 용매 또는 비히클은, 단지 예의 방식으로, 지방 오일, 예를 들면, 참기름, 또는 합성 지방 산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 포함한다. 임의로, 현탁액은 적합한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 가능하게 하는 제제를 포함한다. 대안적으로, 다른 실시형태에서, 활성 성분은 사용 전에 구성을 위해 적합한 비히클, 예를 들면, 무균 발열원-비함유 물과 함께 분말 형태로 존재한다.

[0411] 또한 다른 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 국소로 투여된다. 본원에 기재된 화합물은 다양한 국소 투여가능한 조성물, 예를 들면, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고로 제형화된다. 이러한 약제학적 조성물은 임의로 가용화제, 안정화제, 긴장성 증진제, 완충제 및 보존제를 포함한다.

[0412] 또한 다른 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 경피 투여를 위해 제형화된다. 특정한 실시형태에서, 경피 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 이용하고, 친유성 에멀전 또는 중합체 또는 부착제에 용해 및/또는 분산된, 완충된, 수용액일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 이러한 패치는 약제학적 제제의 연속식, 박동형(pulsatile), 또는 주문식(on demand) 전달을 위해 구축된다. 추가 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물의 경피 전달은 이온영동 패치 등으로 성취된다. 특정 실시형태에서, 경피 패치는 구조 (I)의 화합물의 제어 전달을 제공한다. 특정한 실시형태에서, 흡수 속도는 속도-제어 막을 사용하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 포획함에 의해 느려진다. 대안적인 실시형태에서, 흡수 인헨서는 흡수를 증가시키기 위해 사용된다. 흡수 인헨서 또는 담체는 피부를 통한 통과를 도와주는 흡수가능한 약제학적으로 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들면, 하나의 실시형태에서, 경피 장치는, 백킹 멤버(backing member), 화합물을 임의로 담체와 함께 포함하는 저장소, 임의로 연장된 시간 동안 제어된 속도 및 미리 결정된 속도로 화합물을 숙주의 피부에 전달하기 위한

속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정시키기 위한 수단을 포함하는 붕대의 형태이다.

- [0413] 다른 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 흡입에 의한 투여를 위해 제형화된다. 흡입에 의한 투여에 적합한 다양한 형태는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에어로졸, 미스트 또는 분말을 포함한다. 구조 (I)의 화합물 중 어느 것의 약제학적 조성물은, 적합한 추진체 (예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스)를 사용하는 가압된 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 프레젠테이션 형태로 용이하게 전달된다. 특정한 실시형태에서, 가압된 에어로졸의 투여량 단위를 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공하여 측정한다. 특정 실시형태에서, 예를 들면, 단지 예의 방식으로, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지를 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 포함하도록 제형화한다.
- [0414] 또한 다른 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 직장 조성물, 예를 들면, 관장제, 직장 겔, 직장용 폼, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제, 또는 정제 관장제로 제형화되고, 이는 통상의 좌제용 베이스, 예를 들면, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드, 뿐만 아니라 합성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, PEG 등을 포함한다. 조성물의 좌제 형태에서, 저-융점 왁스, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 임의로 용융된 코코아 버터와 조합된 지방 산 글리세라이드의 혼합물이다.
- [0415] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공할 수 있도록 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리적으로 허용되는 담체를 사용하는 임의의 통상의 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체, 및 부형제를 임의로 적합하게 사용한다. 구조 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 통상의 방식으로, 단지 예의 방식으로, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 가루화(levigating), 유화, 캡슐화, 포획(entrapping) 또는 압축 공정으로 제조한다.
- [0416] 약제학적 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및 본원에 기재된 적어도 하나의 구조 (I)의 화합물을 활성 성분으로서 포함한다. 활성 성분은 유리-산 또는 유리-염기 형태, 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로 존재한다. 추가로, 본원에 기재된 방법 및 약제학적 조성물은 N-옥사이드, 결정 형태 (또한 다형태로서 공지됨), 뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사물질의 사용을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변체는 본원에 제시된 화합물의 범위 내에 포함된다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과 함께 용매화 형태를 포함한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화 형태는 또한 본원에 개시되어 있는 것으로 고려된다. 추가로, 약제학적 조성물은 임의로 다른 의학적 또는 약제학적 제제, 담체, 보조제, 예를 들면, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 및/또는 다른 치료학적으로 유용한 물질을 포함한다.
- [0417] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은 화합물을 하나 이상의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 제형화하여 고체, 반-고체 또는 액체를 형성함을 포함한다. 고체 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 사체제, 및 좌제를 포함한다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀전, 또는 본원에 개시된 화합물을 포함하고 리포솜, 마이셀, 또는 나노입자를 포함하는 용액을 포함한다. 반-고체 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 겔, 현탁액 및 크림을 포함한다. 본원에 기재된 약제학적 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체 중 용액 또는 현탁액용액으로 또는 에멀전으로서 적합한 고체 형태를 포함한다. 이들 조성물은 또한 임의로 미량의 비독성, 보조 물질, 예를 들면, 습윤 또는 유화제, pH 완충제 등을 포함한다.
- [0418] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 구조 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 예시적으로 액체의 형태를 갖고, 여기서, 제제는 용액, 현탁액 또는 이들 둘 다로 존재한다. 전형적으로 조성물이 용액 또는 현탁액으로서 투여되는 경우, 제제의 첫번째 부분은 용액으로 존재하고, 제제의 두번째 부분은 미립자 형태로, 액체 매트릭스 중 현탁액으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 액체 조성물은 겔 제형을 포함한다. 다른 실시형태에서, 액체 조성물은 수성이다.
- [0419] 특정 실시형태에서, 유용한 수성 현탁액은 하나 이상의 중합체를 현탁제로서 포함한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예를 들면, 셀룰로스 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 수-불용성 중합체, 예를 들면, 가교결합 카복실-함유 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 특정한 약제학적 조성물은, 예를 들면, 카복시 메틸셀룰로스, 카보머 (아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 나트륨 알기네이트 및 텍스트란으로부터 선택된 점막접착 중합체를 포함한다.

- [0420] 유용한 약제학적 조성물은, 또한 임의로, 구조 (I)의 화합물의 용해를 돕기 위한 가용화제를 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 제제의 미셀라 용액 또는 참 용액의 형성을 야기하는 제제를 포함한다. 특정한 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들면 폴리소르베이트 80이, 안과적으로 허용되는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 400, 및 글리콜 에테르와 같이, 가용화제로서 유용하다.
- [0421] 추가로, 유용한 약제학적 조성물은 임의로 하나 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 포함하고, 여기에는 산, 예를 들면, 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염화수소산; 염기, 예를 들면, 나트륨 하이드록사이드, 나트륨 포스페이트, 나트륨 보레이트, 나트륨 시트레이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 락테이트 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예를 들면, 시트레이트/텍스트로스, 나트륨 비카보네이트 및 암모늄 클로라이드가 포함된다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 허용되는 범위로 조성물의 pH를 유지하는데 요구되는 양으로 포함된다.
- [0422] 추가로, 유용한 조성물은 또한 임의로, 하나 이상의 염을 조성물의 삼투압을 허용되는 범위로 되게 하는데 요구되는 양으로 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 셀페이트, 티오셀페이트 또는 비셀파이트 음이온을 갖는 것들을 포함하고; 적합한 염은 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드, 나트륨 티오셀페이트, 나트륨 비셀파이트 및 암모늄 셀페이트를 포함한다.
- [0423] 다른 유용한 약제학적 조성물은 임의로 미생물 활성을 억제하기 위한 하나 이상의 보존제를 포함한다. 적합한 보존제는 수-함유 물질, 예를 들면, 메르펜 및 티오메르살; 안정화된 염소 디옥사이드; 및 4급 암모늄 화합물, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.
- [0424] 또한 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키거나 다른 목적을 위한 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방 산 글리세라이드 및 식물성 유지, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 (60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.
- [0425] 또한 다른 유용한 조성물은, 요구되는 경우, 화학적 안정성을 향상시키기 위한 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는, 단지 예의 방식으로, 아스코르브산 및 나트륨 메타비셀파이트를 포함한다.
- [0426] 특정 실시형태에서, 수성 현탁액 조성물을 단일-용량 비-재밀폐용 컨테이너에 패키징한다. 대안적으로, 다중-용량 재밀폐용 컨테이너를 사용하고, 이러한 경우에, 조성물에 보존제를 포함시키는 것이 전형적이다.
- [0427] 대안적인 실시형태에서, 소수성 약제학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용된다. 리포솜 및 에멀전은 본원에 유용한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 특정 실시형태에서, 유기 용매, 예를 들면, N-메틸피롤리돈이 또한 사용된다. 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 지효성 방출 시스템, 예를 들면, 치료제를 포함하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트리스를 사용하여 전달된다. 다양한 지효성 방출 물질은 본원에서 유용하다. 일부 실시형태에서, 지효성 방출 캡슐은 화합물을 수주 내지 100일 초과 동안 방출한다. 치료학적 시약의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 좌우되어, 단백질 안정화를 위한 추가 전략이 이용된다.
- [0428] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 하나 이상의 항산화제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적인 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만: (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v. 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 히파린, (j) 텍스트란 셀페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리셀페이트 및 다른 히파리노이드, (m) 2가 양이온, 예를 들면, 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이의 조합을 포함한다.
- [0429] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물에 제공된 하나 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v미만이다.
- [0430] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%,

19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.

[0431] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 대략적으로 0.0001% 내지 대략적으로 50%, 대략적으로 0.001% 내지 대략적으로 40 %, 대략적으로 0.01% 내지 대략적으로 30%, 대략적으로 0.02% 내지 대략적으로 29%, 대략적으로 0.03% 내지 대략적으로 28%, 대략적으로 0.04% 내지 대략적으로 27%, 대략적으로 0.05% 내지 대략적으로 26%, 대략적으로 0.06% 내지 대략적으로 25%, 대략적으로 0.07% 내지 대략적으로 24%, 대략적으로 0.08% 내지 대략적으로 23%, 대략적으로 0.09% 내지 대략적으로 22%, 대략적으로 0.1% 내지 대략적으로 21%, 대략적으로 0.2% 내지 대략적으로 20%, 대략적으로 0.3% 내지 대략적으로 19%, 대략적으로 0.4% 내지 대략적으로 18%, 대략적으로 0.5% 내지 대략적으로 17%, 대략적으로 0.6% 내지 대략적으로 16%, 대략적으로 0.7% 내지 대략적으로 15%, 대략적으로 0.8% 내지 대략적으로 14%, 대략적으로 0.9% 내지 대략적으로 12%, 대략적으로 1% 내지 대략적으로 10% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0432] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 화합물의 농도는 대략적으로 0.001% 내지 대략적으로 10%, 대략적으로 0.01% 내지 대략적으로 5%, 대략적으로 0.02% 내지 대략적으로 4.5%, 대략적으로 0.03% 내지 대략적으로 4%, 대략적으로 0.04% 내지 대략적으로 3.5%, 대략적으로 0.05% 내지 대략적으로 3%, 대략적으로 0.06% 내지 대략적으로 2.5%, 대략적으로 0.07% 내지 대략적으로 2%, 대략적으로 0.08% 내지 대략적으로 1.5%, 대략적으로 0.09% 내지 대략적으로 1%, 대략적으로 0.1% 내지 대략적으로 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0433] 일부 실시형태에서, 하나 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.

[0434] 일부 실시형태에서, 하나 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 초과이다.

[0435] 일부 실시형태에서, 하나 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 g의 범위이다.

[0436] 치료 방법

[0437] 본원 개시내용의 화합물은 질환을 치료하기 위해 유용하다. 본원에 개시된 화합물은 약물 전달 전략에 표적화된 접근을 제공한다. 추가로, 구조 (I)의 화합물은 사실상 임의의 치료학적 모이어티를 포함할 수 있는 이들의 능력으로 인해 이전 공지된 화합물보다 뚜렷한 이점을 제공한다. 생물학적 활성 모이어티 (예를 들면, 치료학적 제제)는 표적에 가역적으로 또는 비가역적으로 부착되고 전달될 수 있다.

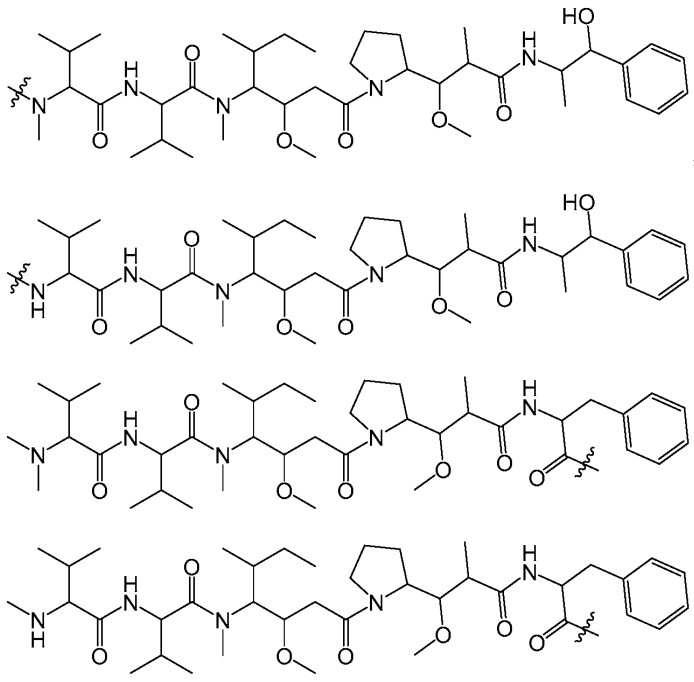
[0438] 따라서, 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 질환 또는 상태의 다양한 치료 방법에 유용하다. 하나의 실시형태는 질환의 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 구조 (I)의 화합물 또는 구조 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여함을 포함하고, 여기서, 적어도 하나의 M은 질환을 치료하는데 효과적인 생물학적 활성 모이어티이다. 보다 특정한 실시형태에서, 각각의 M은 질환을 치료하는데 효과적인

생물학적 활성 모이어티이다.

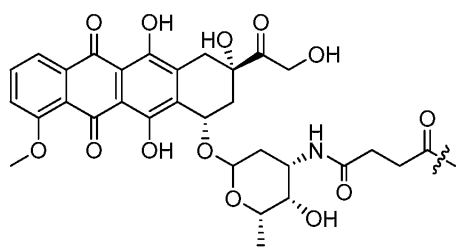
[0439] 일부 실시형태에서, 질환 생물학적 활성 모이어티는 단백질을 분해한다. 일부 보다 구체적인 실시형태에서, 단백질은 아밀로이드 또는 타우 단백질이다. 특정 실시형태에서, 질환은 아밀로이드증 또는 알츠하이머병이다. 일부 실시형태에서, 질환은 전립선 암, 췌장 암, 또는 유방 암이다. 일부 실시형태에서, 질환은 종양학적, 심혈관, 신장, 대사, 또는 호흡기 질환이다.

[0440] 특정 실시형태에서, 질환은 폐 질환 또는 중추신경계 질환이다. 보다 특정한 실시형태에서, 질환은 전이성 거세-저항 전립선 암 또는 전이성 유방 암이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료학적 유효량의 본원에 개시된 실시형태 중 어느 것에 따른 화합물 또는 본원에 개시된 실시형태 중 어느 것에 따른 조성물을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물에서, 각각의 M은 독립적으로 상기 질환을 치료하는데 효과적인 생물학적 활성 모이어티이다.

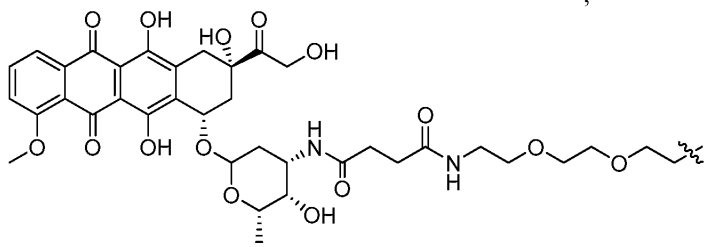
[0441] 일부 실시형태에서, 질환은 암이고, 각각의 M은 독립적으로 항암제이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



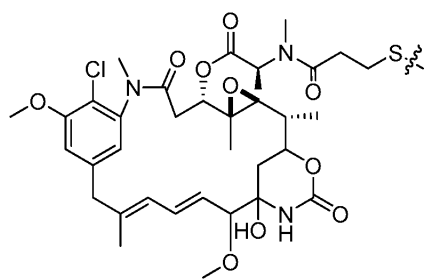
[0442]



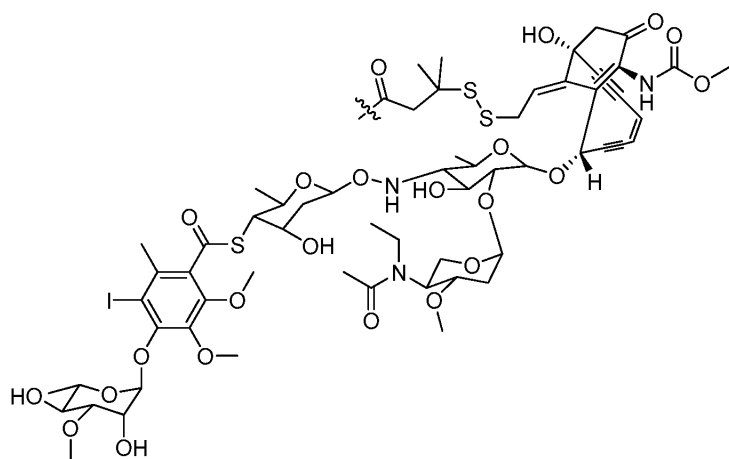
;



;

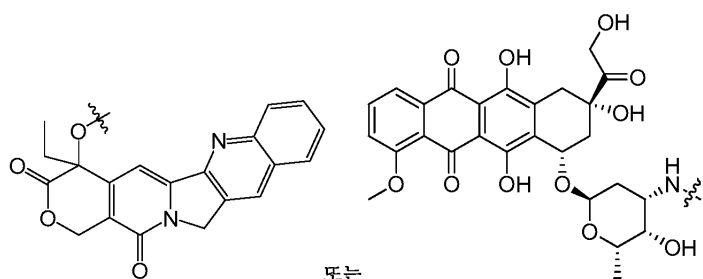


;



;

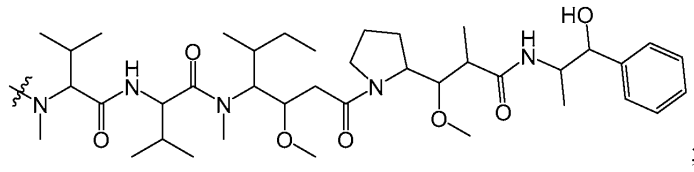
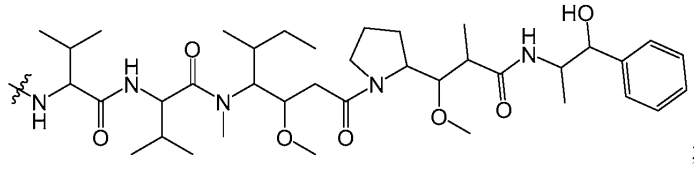
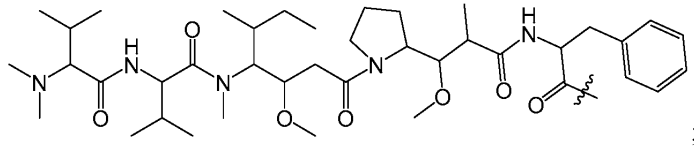
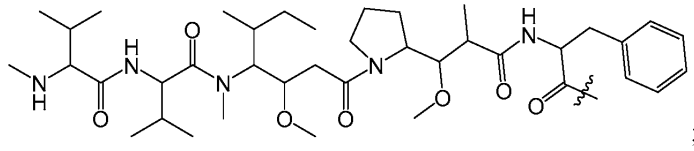
[0443]



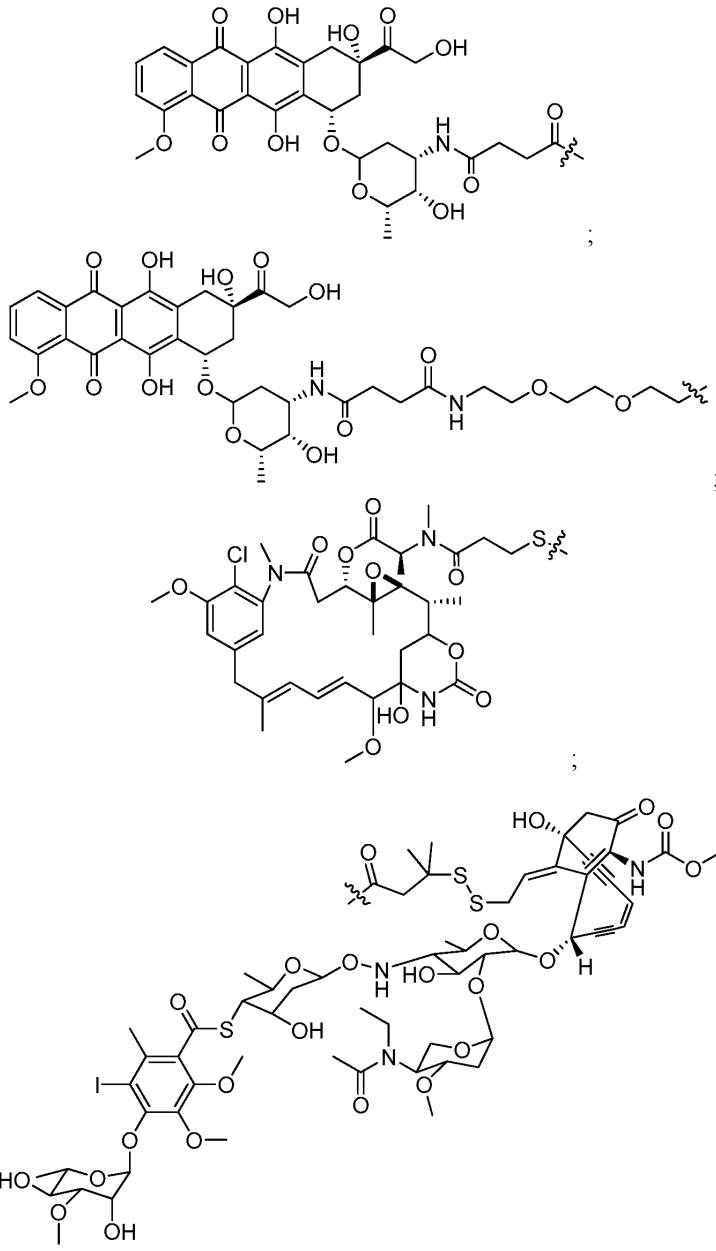
또는

[0444]

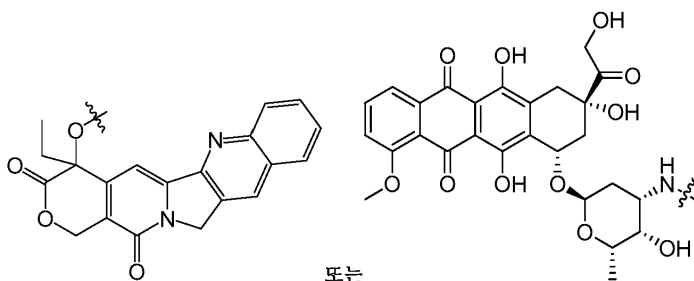
[0445] 일부 실시형태에서, 각 발생의 M은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[0446]



[0447]



[0448]

[0449]

예를 들면, 특정 실시형태에서 본원 개시내용은 고형 종양, 다발 골수종, 신경아교종, 투명 세포 신장 세포 암종, 전립선 암, 난소 암, 비-소세포 폐 암, GI 악성종양, 급성 림프모구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 신장 세포 암종, 결장직장 암종, 상피 암, 췌장 및 위 암, 신장 세포 암종, 비-호지킨 림프종, 전이성 신장 세포 암종, 악성중피종, 췌장, 난소, 및/또는 폐 샘암종, B-세포 악성종양, 유방 암, 흑색종, 재발성 다발 골수종, 소세포 폐 암, CD22-양성 B 세포 악성종양, 호지킨 림프종/역형성 큰세포 림프종, 또는 HER2-양성 유방 암을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0450] 상기한 실시형태 중 일부에서, 질환은 암이다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 암은 유방 암, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 다발 골수종, 위 암, 신장 세포 암종, 고형 종양, 난소 암, 전립선 암, 결장직장 암, 췌장 암, 소세포폐 암, 미만성 거대 B-세포 림프종, 신생물, 요로 암, ALL, CLL, 아교모세포종, 호지킨 림프종, 림프종, 중피종, 비-소세포 폐 암, 재발성 두경부 암, 또는 이의 조합이다.
- [0451] 특정 실시형태는 또한 치료학적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드럭, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 상기 포유동물에게 투여함을 포함하는 포유동물 (예를 들면, 사람)에서 과증식성 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 암, 예를 들면, 급성 골수성 백혈병, 청소년기 암, 소아 부신결절 암종, AIDS-관련 암 (예를 들면, 림프종 및 카포시 육종), 항문 암, 충수 암, 별아교세포종, 비정형 기형, 기저세포 암종, 담관 암, 방광 암, 골 암, 뇌줄기 신경아교종, 뇌 종양, 유방 암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 비정형 기형, 배아 종양, 배 세포 종양, 원발 림프종, 자궁경부 암, 소아 암, 척삭종, 심장 종양, 만성 림프구 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수증식 장애, 결장 암, 결장직장 암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 간외 관 암종 제자리 (extrahepatic ductal carcinoma in situ; DCIS), 배아 종양, CNS 암, 자궁내막 암, 뇌실막종, 식도 암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개의 배 세포 종양, 고환외 배 세포 종양, 안 암, 뼈의 섬유조직구종, 담낭 암, 위 암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 간질 종양 (GIST), 배 세포 종양, 임신 영양막 종양, 털 세포 백혈병, 두경부 암, 심장 암, 간 암, 호지킨 림프종, 하인두 암, 안구내 흑색종, 섬 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 신장 암, 후두 암, 입술 및 구강 암, 간 암, 소엽 암종 제자리 (lobular carcinoma in situ; LCIS), 폐 암, 림프종, 잠재 원발성 전이성 편평 경부 암 (metastatic squamous neck cancer with occult primary), 중간선 관 암종, 구강(mouth) 암, 다발내분비샘종양 증후군, 다발 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수증식 신생물, 다발 골수종, 메르켈 세포 암종, 악성중피종, 뼈의 악성 섬유조직구종 및 골육종, 비강 및 부비동 암, 코인두 암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐 암 (NSCLC), 구강(oral) 암, 입술 및 구강 암, 입인두 암, 난소 암, 췌장 암, 유두종증, 결신경절종, 부비동 및 비강 암, 부갑상샘 암, 음경 암, 인두 암, 흉막폐 모세포종, 원발 중추신경계 (CNS) 림프종, 전립선 암, 직장 암, 이행세포 암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘 암, 피부 암, 위장 (위) 암, 소세포폐 암, 소장 암, 연조직 육종, T-세포 림프종, 고환 암, 목구멍 암, 가슴샘종 및 가슴샘 암종, 갑상샘 암, 신우 및 요관의 이행세포 암, 영양막 종양, 소아의 특이 암, 요도 암, 자궁 육종, 질 암, 외음부 암, 또는 바이러스-유발 암의 치료에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 비-암성 과증식성 장애, 예를 들면, 피부의 양성 과형성 (예를 들면, 건선), 재협착, 또는 전립선 (예를 들면, 전립샘비대 (BPH))의 치료에 관한 것이다.
- [0452] 특정한 구체적인 실시형태는 폐 암의 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기한 화합물 (또는 이를 포함하는 약제학적 조성물) 중 어느 것의 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여함을 포함한다. 특정 실시형태에서 폐 암은 비-소세포 폐 암종 (NSCLC), 예를 들면 샘암종, 편평세포 폐 암종 또는 큰세포 폐 암종이다. 다른 실시형태에서, 폐 암은 소세포 폐 암종이다. 개시된 화합물로 치료가 가능한 다른 폐 암은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 샘(glandular) 종양, 카르시노이드 종양 및 미분화 암종을 포함한다.
- [0453] 따라서, 상기 방법의 일부 실시형태에서, R^2 는 표적화 모이어티, 예를 들면, 항체, 세포 표면 수용체 길항제, 세포 표면 수용체 작용제 등에 대한 공유 링크를 포함하는 링커이다. 예를 들면, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR) 억제제, 엽산염, 또는 MET 억제제.
- [0454] 가일층 실시형태에서, 상기 방법은 아폽토시스를 유도함을 추가로 포함한다.
- [0455] 일부 실시형태에서, 질환의 치료 방법은 추가로 다음을 포함한다:
- [0456] (a) 구조 (I)의 화합물을 제공하는 단계로서, 예를 들면, 여기서, R^2 또는 R^3 중 하나는 피분석물 분자에 대한 공유 결합을 포함하는 링커이고, R^2 또는 R^3 중 나머지는 H, OH, 알킬, 알콕시, 알킬에테르 또는 $-OP(=R_a)(R_b)R_c$ 인, 단계;
- [0457] (b) 이의 가시적 성질에 의해 화합물을 검출하는 단계.
- [0458] 일부 실시형태에서 피분석물 분자는 핵산, 아미노산 또는 이의 중합체 (예를 들면, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩타이드)이다. 또한 가일층 실시형태에서, 피분석물 분자는 효소, 수용체, 수용체 리간드, 항체, 당단백질, 항타머 또는 프리온이다.

- [0459] 특정 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물을 피분석물 분자과 함께 투여하는 것을 추가로 제공하는 것을 포함한다.
- [0460] 따라서, 본원 화합물의 실시형태는, 제한하는 것은 아니지만, 하기를 포함하는 다수의 방법에서 용도를 발견한다: 약물 전달; 아포토시스 정량화; 적격의 치료학적 약물 전달; 아포토시스 정량화; 및 질환, 예를 들면, 혈액 암의 진단 및 치료.
- [0461] 상기 방법에 추가하여, 구조 (I)의 화합물의 실시형태는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하기를 포함하는 다양한 수련(disciplines) 및 방법의 용도를 발견한다: 예를 들면, 구조 (I)의 화합물에서 우선적으로 암 세포에 결합하는 표적화 모이어티, 예를 들면, 항체 또는 당 또는 다른 모이어티를 포함시킴에 의해 암 치료 및 영상화; 및/또는 약물 전달.
- [0462] 일부 실시형태에서, 치료 방법은 종양 세포를 갖는 종양을 종양 세포 수용체로 치료함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 세포당 1,000 내지 100,000, 1,000 내지 50,000, 1,000 내지 25,000 수용체, 1,000 내지 10,000 수용체 범위의 수용체를 갖는다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 종양 세포는 세포당 약 1,000, 약 10,000, 또는 100,000 미만의 수용체 범위의 수용체를 갖는다.
- [0463] 본원 개시내용의 실시형태는 암의 치료에 제한되지 않는다. 사실상, 본원 개시내용은 질환, 증상, 상태, 징후의 형태, 및 본원 개시내용의 화합물 및 방법이 적용될 치료에 대해 특별히 제한되지 않는다. 즉, 본원 개시내용은 다양한 질환의 치료 또는 예방을 위한 화합물, 조성물, 및 방법을 제공한다. 예를 들면, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 목적하는 특정 질환을 치료하기 위한 적절한 생물학적 모이어티 또는 생물학적 모이어티의 조합을 선택하여 개질될 수 있다. 본원 개시내용에 기초하여, 질환, 증상 또는 임상적 징후를 치료, 예방 또는 표적화 하기 위해 본원에 기재된 화합물 및 조성물을 개질하는 방법은 당해 기술 분야의 숙련자에게 용이하게 명백할 것이다.
- [0464] 따라서, 본원 개시내용의 방법은 질환, 상태, 또는 질환 또는 상태의 증상의 치료, 질환 또는 질환 또는 상태의 증상의 예방, 질환, 상태 또는 질환 또는 상태의 증상의 예방적 치료, 위험에 처한 대상자의 확인 및 질환, 상태, 또는 질환 또는 상태의 증상의 치료, 질환, 상태, 또는 질환 또는 상태의 증상의 진행의 완화 또는 중지, 질환, 상태, 또는 질환 또는 상태의 증상을 갖는 대상자의 생존율의 증가, 질환, 상태, 또는 질환 또는 상태의 증상의 개선 등을 위해 본원 개시내용의 화합물을 투여하는 방법을 포함한다.
- [0465] 추가로, 질환, 상태, 증상, 고통, 부작용, 질병, 증후군, 생물학적 사건, 생물학적 비정상, 의학적 상태, 질병, 병적상태, 병리학 등은 본원 개시내용에 포함되는 것을 의미하고, 특별히 제한되지 않지만; 예는, 이에 제한되지 않는 한, 암, 염증, 통증, 통증 제어, 염증 질환, 감염 질환, 바이러스 감염, 유전적 장애, 박테리아 감염, 진균 감염, 피부 상태, 내분비 상태, 눈 장애, 장 질환, 신경계 장애, 간 장애, 폐 감염, 심장 상태 및 장애, 정신병 (예를 들면, 식사 장애, 기분 장애, 인격 장애), 노로바이러스 감염, 혈액-매개 병원체, 원생동물 감염, 바이러스 감염, HIV/AIDS, 당뇨병, 경화증, 크론병 및 결장염, 루푸스, 관절염, 알레르기 및 천식, 복강 질환, 다발연골염, 골괴증, 간 질환, 심장 질환, 후천 질환, 급성 질환, 만성 상태 또는 질환, 선천 질환 또는 장애, 유전 질환 또는 장애, 의원성 질환, 특발 질환, 일차 질환, 이차적인 질환, 말단 질환, 또는 유사한 것을 포함한다. 상기한 것은 급성, 만성, 임상적, 갑작스러운 재발, 진행성, 난치성, 무증상, 국소, 파종성, 전신 등일 수 있다. 공기매개, 식품 매개, 감염, 또는 생활방식 사건의 결과로서 야기되는 상기한 예 중 어느 것을 포함할 수 있다.
- [0466] 일부 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티는 항생제 약물이다. 특정한 특이적 실시형태에서, M은 각 발생에서, 독립적으로 항생제 약물이고, 표적 모이어티는 감염 질환 항원에 특이적인 항체이다. 본원에 사용된 항생제 약물은, 유도체를 포함한다. 이는 약물이 또다른 분자 (예를 들면, Q 모이어티를 포함하기 위해)에 접합 또는 부착될 수 있도록 개질되거나 유도된 항생제 약물이다.
- [0467] 예시적인 항생제 모이어티는 예를 들면, 악티노마이세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*), 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 보르데텔라 퍼투시스(*Bordetella pertussis*), 보렐리아 종(*Borrelia* sp.), 브루셀라 종(*Brucella* sp.), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 클라미디아 종(*Chlamydia* sp.), 클라미도필라 프시타시(*Chlamydophila psittaci*), 클로스트리듐 종(*Clostridium* sp.), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheria*), 에를리키아 종(*Ehrlichia* sp.), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus* sp.), 에셰리키아 종(*Escherichia* sp.), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*), 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 렙토스피라

종(*Leptospira* sp.), 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*), 미코박테륨 종(*Mycobacterium* sp.), 미코플라스마 뉴모니아에(*Mycoplasma pneumoniae*), 네이세리아 종(*Neisseria* sp.), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 노카르디아 아스테로이드(*Nocardia asteroides*), 리케트시아 리케트시아(*Rickettsia rickettsia*), 살모넬라 종(*Salmonella* sp.), 쉬겔라 종(*Shigella* sp.), 스탠피로코쿠스 종(*Staphylococcus* sp.), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus* sp.), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholera*), 및 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*)를 포함하는 박테리아 종을 치료하기 위한 화합물을 포함할 수 있다. 추가로, 치료될 수 있는 박테리아 종은 약물 내성 균주, 예를 들면, 메티실린 내성 스탠피로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) (MRSA), 반코마이신 내성 엔테로코키(*Enterococci*) (VRE), 및 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 및 엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*)를 포함하는 원내 (병원내) 감염에 통상 연관된 다양한 다중-약물 내성 (MDR) 균주를 포함한다. 또다른 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물로 치료될 수 있는 박테리아 질환 또는 상태는, 예를 들면, 탄저병, 백일해, 라임병, 브루셀라증, 위장 농양, 재귀열, 장염, 혈성 설사, 비정형 폐렴, 보툴리눔독소증, 파상풍, 박테리아 수막염, 괴저, 박테리아 심내막염, 나병, 재향군인병, 랩토스피라병, 결핵, 흑사병, 콜레라, 괴사균막염, 장티푸스, 및 노카르디아증일 수 있다.

[0468] 일부 보다 구체적인 실시형태에서, 항생제 약물은 β-락탐 항생제이다. β-락탐 항생제는 페니실린, 모노박탐, 카바페넴 및 세트할로스포린을 포함하는 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 옥사실린, 디클록사실린, 나프실린, 아목시실린, 암피실린, 피페라실린, 클록사실린, 플루클록사실린, 메티실린, 옥사실린, 테모실린, 벤질페니실린 (페니실린 G), 알메실린 (페니실린 O), 페녹시메틸페니실린 (페니실린 V), 메실리남, 카르베니실린, 티카르실린, 아줄로실린, 메즐로실린, 세파졸린, 세팔렉신, 세프할로스포린 C, 세프트락심, 세프디니르, 세프피름, 비아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 파로페넴, 이미페넴, 메로페넴, 파니페넴, 라주페넴, 테비페넴, 티에나마이신, 아즈트레오남, 티게모남, 노카르디신 A, 타브독신 β-락탐, 레나페넴, 토모페넴, 세파졸린(Cefazolinm) 세팔렉신, 세파드록실, 세파피린, 세파제돈, 세파자플루르, 세프라딘, 세프록사딘 세프테졸, 세팔로글로신, 세파세트릴, 세팔로늄, 세팔로리딘, 세팔로틴, 세파트리진, 세파클로르, 세포테탄, 세파마이신, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세푸록심 약세틸, 세파만돌, 세프미녹스, 세포니시드, 세포라니드, 세포티암, 세프부페라존, 세푸조남, 세프메타졸, 카바세펜 (Loracarbef), 세픽심, 세프트리악손, 세프타지딤, 세포페라존 세프디니르, 세프카펜, 세프달록심, 세프티죽심, 세프메녹심, 세프트락심, 세프피라미드, 세프포독심, 세프티부텐, 세프티도렌, 세페타메트, 세포디짐, 세프피미줄, 세프술로딘, 세프테람, 세프티올렌, 옥사세펜, 플로목세프, 세페핌, 세포조프란, 세프피름, 세프퀴눔, 세프타롤린 포사밀, 세프톨로잔, 세프토비프롤, 세프티오프르, 세프퀴눔, 또는 세포베신이다.

[0469] 다른 실시형태에서, 항생제 약물은 테트라사이클린 항생제이다. 보다 특히, 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 독시사이클린, 테트라사이클린, 미노사이클린, 데메클로사이클린, 클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 리메사이클린, 메타사이클린, 롤리테트라사이클린, 티게사이클린, 에라바사이클린, 사레사이클린, 오마다사이클린, 클로모사이클린, 데메클로사이클린, 메클로사이클린, 메타사이클린, 또는 페니메피사이클린이다.

[0470] 추가 실시형태에서, 항생제 약물은 퀴놀론 항생제이다. 퀴놀론 항생제는 거대 하위-그룹 플루오로퀴놀론을 포함한다. 특히, 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 옥솔리산 (Uroxin), 로속사신 (Eradacil), 시프로플록사신 (Zoxan, Ciprobay, Cipro, Ciproxin), 플레록사신 (Megalone, Roquinol), 로메플록사신 (Maxaquin), 나디플록사신 (Acuatim, Nadoxin, Nadixa), 노르플록사신 (Lexinor, Noroxin, Quinabic, Janacin), 오픈플록사신 (Floxin, Oxaldin, Tarivid), 페플록사신 (Peflaccine), 루플록사신 (Uroflox), 발로플록사신 (Baloxin), 그레파플록사신 (Raxar), 레보플록사신 (Cravit, Levaquin), 파주플록사신 (Pasil, Pazucross), 스파르플록사신 (Zagam), 테마플록사신 (Omniflox), 클리나플록사신, 가티플록사신 (Zigat, Tequin) (Zymar -ophth.), 목시플록사신 (Avelox, Vigamox), 시타플록사신 (Gracevit), 프룰리플록사신, 베시플록사신 (Besivance), 델라플록사신 (Baxdela), 게미플록사신 (Factive), 오제녹사신, 토수플록사신, 시녹사신 (Cinobac), 날리딕산 (NegGam, Wintomylon), 피로미드산 (Panacid), 피페미드산 (Dolcol), 네모녹사신, 또는 에녹사신이다.

[0471] 또한 또다른 실시형태에서, 항생제 약물은 린코사미드 항생제이다. 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 클린다마이신, 린코마이신, 또는 피를리마이신이다.

[0472] 일부 실시형태에서, 항생제 약물은 마크로사이클릭 항생제이다. 마크로사이클릭 항생제는 마크롤라이드, 케톨라이드, 플루오로케톨라이드, 및 폴리엔을 포함하는 그룹을 포함한다. 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발

생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 암포테리신 B, 아지트로마이신, 보로마이신, 카보마이신 A, 세트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 피닥소미신, 플루리트로마이신, 조사마이신, 키타사마이신, 미데카마이신, 미오카마이신, 올레안도마이신, 리팜피신 (또는 리팜핀), 리파부틴, 리파펜틴, 리팔라질, 리팍시민, 리파마이신 SV, 로키타마이신, 록시트로마이신, 솔리트로마이신, 스피라마이신, 텔리트로마이신, 트롤레안도마이신, 또는 티로신이다.

[0473] 일부 실시형태에서, 항생제 약물은 설펜아미드 항생제 (설펜 또는 설펜 약물)이다. 설펜아미드 항생제는 디하이드로프테로에이트 신타제 (DHPS)의 억제를 통해 이에 의해 엽산염 합성 및 유기체가 핵산을 합성하는 능력을 간접하여 이들의 정균 효과를 발휘한다. 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 설펜푸라졸, 설펜세티미드, 설펜파디아진, 설펜파디미딘, 설펜푸라졸 (설펜속사졸), 설펜소미딘 (설펜아소디미딘), 설펜니트란, 설펜파디메톡신, 설펜파메톡시피리다진, 설펜파메톡시디아진, 설펜독신, 설펜메토퍼라진, 테레프틸, 설펜파메톡사졸, 또는 설펜목솔이다.

[0474] 일부 실시형태에서, 항생제 약물은 글리코펩타이드 항생제이다. 특정 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 반코마이신, 테이코플라닌, 텔라반신, 라모플라닌, 오리타반신 또는 데카플라닌이다.

[0475] 일부 실시형태에서, 항생제 약물은 아미노글리코사이드 항생제이다. 아미노글리코사이드 항생제는 이들의 생물학적 효과를 단백질 합성 억제를 통해 발휘한다. 보다 특정한 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 스트렙토마이신, 디하이드로스트렙토마이신, 네오마이신, 프라미세틴, 파로모마이신, 리보스타마이신, 카나마이신, 아미카신, 아르베카신, 베카나마이신, 디베카신, 토브라마이신, 스펙티노마이신, 하이그로마이신 B, 아프라마이신, 푸로마이신, 노우르세오트리신, 겐타미신, 네틸미신, 시소미신, 플라조미신, 이제파미신, 베르다미신, 또는 아스트로미신이다.

[0476] 일부 실시형태에서, 항생제 약물은 옥사졸리디논 항생제이다. 옥사졸리디논 항생제는 이들의 생물학적 효과를 단백질 합성 억제를 통해 발휘한다. 일부 특정한 실시형태에서, 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 에페레졸리드, 리네졸리드, 포시졸리드, 라테졸리드, 란베졸리드, 수테졸리드, 또는 테디졸리드이다.

[0477] 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 플라텐시마이신, 클로르암페니콜, 메트로니다졸, 트리메토프림, 아디토프림, 브로디모프림, 클로파지민, 이클라프림, 테트록소프림, 또는 니트로푸란토인이다.

[0478] 일부 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티는 항진균 약물이다. 특정한 특이적 실시형태에서, M은 각 발생에서, 독립적으로 항진균 약물이고, 표적 모이어티는 감염 질환 항원에 특이적인 항체이다. 본원에 사용된 항진균 약물은, 유도체를 포함한다. 이는 약물이 또다른 분자 (예를 들면, Q 모이어티를 포함하기 위해)에 접합 또는 부착될 수 있도록 개질되거나 유도된 항진균 약물이다.

[0479] 본원 개시내용의 화합물로 치료될 수 있는 진균 종은, 예를 들면; 칸디다 종(*Candida sp.*), 아스퍼길루스 종(*Aspergillus sp.*), 크립토크쿠스 종(*Cryptococcus sp.*), 히스토플라스마 종(*Histoplasma sp.*), 뉴모시스티스 종(*Pneumocystis sp.*), 및 스타치보트리스 종(*Stachybotrys sp.*)을 포함한다. 추가로, 치료가 필요한 진균 종은 최근 생겨난 약물 내성 균주, 예를 들면, 칸디다 아우리스(*Candida auris*), 글라브라타(*glabrata*) 및 크루세이(*krusei*)를 포함하고, 이는 기존 치료 옵션에 상당히 내성을 나타내고, 이들이 빈번하게 보건소 획득 감염되기 때문에 공중보건 우려가 존재한다.

[0480] 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물로 치료될 수 있는 진균 질환 또는 상태는, 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해, 예를 들면 아스페르길루스증, 침습 칸디다증, 손발톱진균증 또는 히스토플라스마증일 수 있다.

[0481] 특정 실시형태에서, 항진균 약물을 폴리엔이다. 보다 특정한 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 암포테리신 B, 칸디시딘, 필리핀, 하마이신, 나타마이신, 니스타틴, 및 리모시딘; 알릴아민, 예를 들면, 아몰로핀, 부테나핀, 나프티핀, 및 테르비나핀; 에키노칸딘, 예를 들면, 아니둘라퐁진, 카스포퐁진, 및 미카퐁진; 또는 이미다졸로 분열될 수 있는 아졸, 예를 들면, 비포나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 롤리코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸, 세르타코나졸, 술코나졸, 및 티오코나졸; 트리아졸, 예를 들면, 알바코나졸, 에피코나졸, 에폭시코나졸, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 프로피코나졸, 라부코나졸, 터코나졸, 및 보리코나졸; 및 티아졸, 아바퐁진이다.

- [0482] 일부 보다 구체적인 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 시클로피록스, 플루시토신 또는 5-플루오로시토신, 그리세오폴빈, 톨나프테이트, 오로토미드, 밀테포신, 피록톤 올라민, 요오도퀴놀, 클리오퀴놀, 아크리소르신, 또는 푸마길린이다.
- [0483] 일부 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티는 항기생충 약물이다. 특정한 특이적 실시형태에서, M은 각 발생에서, 독립적으로 항기생충 약물이고, 표적 모이어티는 감염 질환 항원에 특이적인 항체이다. 본원에 사용된 항기생충 약물은, 유도체를 포함한다. 이는 약물이 또다른 분자 (예를 들면, Q 모이어티를 포함하기 위해)에 접합 또는 부착될 수 있도록 개질되거나 유도된 항기생충 약물이다.
- [0484] 본원 개시내용의 화합물로 치료될 수 있는 이들 관련 질환을 갖는 기생 생물은 원생생물, 예를 들면, 플라스모딴 종(*Plasmodium* sp.) (말라리아), 리슈마니아 종(*Leishmania* sp.) (리슈만편모충증), 트리파노소마 종(*Trypanosoma* sp.) (아프리카 트리파노소마증/수면병, 카구스(Chagas)병), 기아르디아 종(*Giardia* sp.) (편모충증/비버 열), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*) (톡소플라모증), 및 크립토스포리듐 종(*Cryptosporidium* sp.) (크립토스포리듐증); 및 아모바에, 예를 들면, 엔타모에바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*) (아메바증)을 포함한다.
- [0485] 특정 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 클로로퀸, 아모디아퀸, 피리메타민(Daraprim), 프로구아닐, 설과독신, 설과메톡시피리다진, 메플로퀸, 파로모마이신, 아토바퀸, 프리마퀸, 아르테미시닌, 암포테리신 B, 아르테메터, 아르테수네이트, 디하이드로아르테미시닌, 아르티테르, 독시사이클린, 클린다마이신, 할로판트린, 딜록사니드, 에플로르니틴, 푸라졸리돈, 멜라르소프롤, 메트로니다졸, 니푸르세미존, 니타족사니드, 오르니다졸, 파로모마이신 설페이트, 펜타미딘, 피리메타민, 퀴나피라민 또는 티니다졸이다.
- [0486] 일부 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티는 항바이러스성 약물이다. 특정한 특이적 실시형태에서, M은 각 발생에서, 독립적으로 항바이러스성 약물이고, 표적 모이어티는 감염 질환 항원에 특이적인 항체이다. 본원에 사용된 항바이러스성 약물은, 유도체를 포함한다. 이는 약물이 또다른 분자 (예를 들면, Q 모이어티를 포함하기 위해)에 접합 또는 부착될 수 있도록 개질되거나 유도된 본원 개시내용의 화합물로 치료될 수 있는 항바이러스성 약물이다.
- [0487] 바이러스 질환은, 예를 들면 HIV, 지카, 에볼라, B형 및 C형 간염, 및 인플루엔자를 포함한다.
- [0488] 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 폐길화 인터페론-알파-2a/2b, 엔테카비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 아수나프레비르, 트리바비린, 베클라부비르, 다클라타스비르, 다사부비르, 그라조프레비르, 파리타프레비르, 시메프레비르, 소포스부비르, 또는 벨파타스비르이다.
- [0489] 다른 실시형태에서, 항바이러스성 약물은 HIV를 치료한다. 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역 전사효소 억제제, 예를 들면, 아바카비르, 라미부딘, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 지도부딘; 비-뉴클레오시드 역 전사효소 억제제, 예를 들면, 에파비렌즈 또는 네비라핀; 프로테아제 억제제, 예를 들면, 아타자나비르, 다루나비르, 로피나비르, 및 리토나비르; 또는, 인테그라제 억제제, 예를 들면, 돌루테그라비르 또는 라테그라비르이다.
- [0490] 또한 또다른 실시형태에서, 항바이러스성 약물은 인플루엔자를 치료한다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 라니나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르, 자나미비르, 또는 발록사비르 마르복실이다.
- [0491] 일부 실시형태에서, 항바이러스성 약물은 에볼라를 치료한다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 파비피라비르, 브린시도포비르, 갈리데시비르 (BCX4430, Immucillin-A), JK-05, 또는 AVI-7537이다.
- [0492] 일부 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티는 면역학적 또는 항-염증성 상태의 치료를 위한 약물이다. 특정한 특이적 실시형태에서, M은 각 발생에서, 독립적으로 면역학적 약물이고, 표적 모이어티는 질환/상태 관련 항원에 특이적인 항체이다. 본원에 사용된 면역학적 약물은, 유도체를 포함한다. 이는 약물이 또다른 분자 (예를 들면, Q 모이어티를 포함하기 위해)에 접합 또는 부착될 수 있도록 개질되거나 유도된 면역학적 약물이다.
- [0493] 일부 실시형태에서, 질환 또는 상태는 천식, 류마티스관절염, 루푸스, 다발성 경화증, 건선, 크론병, 결장염, 또는 기관 거부 요법이다. 따라서, 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 코르티코스테로이드 (예를 들면, 프레드니손), 메토틱렉세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 또는 아자티오프린이다. 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 치료학적 항체, 예를 들면, Humira (즉, 아달리무

맵)에 대해 공유 결합을 포함한다.

- [0494] 일부 실시형태에서, 질환 또는 상태는 건선이다. 따라서, 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 아시트레틴, 프레드니손, 레티노이드, 메토틱세이트, 사이클로스포린, 티오구아닌, 에타네르셉트 (Enbrel), 인플릭시맵 (Remicade), 아달리무맵 (Humira), 우스테키누맵 (Stelara), 콜리무맵 (Simponi), 아프레밀라스트 (Otezla), 세쿠키누맵 (Cosentyx), 또는 익세키주맵 (Taltz)이다.
- [0495] 일부 실시형태에서, 질환 또는 상태는 크론병 또는 결장염이다. 일부 보다 구체적인 실시형태에서 M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 셀파살라진, 메살라민, 발살아지드, 올살라진, 프레드니손, 하이드로코르티손, 머캅토프린, 아자티오프린, 사이클로스포린, 메토틱세이트, 부테소나이드, 시프로플록사신, 메트로니다졸, 또는 아자티오프린이다. 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물은 치료학적 항체에 대한 공유 결합을 포함하고, 예를 들면, 인플릭시맵 (Remicade), 아달리무맵 (Humira), 베톨리주맵 (Entyvio), 세르톨리주맵, 나탈리주맵 (Tysabri), 우스텐키누맵 (Stelara), 또는 콜리무맵 (Simponi)이다.
- [0496] 일부 실시형태에서, 질환 또는 상태는 천식이다. 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 코르티코스테로이드, 장시간-작용성 베타 길항제 (예를 들면, 살메테롤, 류코트리엔), 오말리주맵, 자피르루카스트, 또는 플루티카손이다.
- [0497] 일부 실시형태에서, 질환 또는 상태는 다발성 경화증이다. 일부 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 하이드록시클로로퀸, 메토틱세이트, 아자티오프린, 미코페놀레이트, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 벨리무맵, 또는 리투시맵 (Rituxan)이다.
- [0498] 일부 실시형태에서, 질환 또는 상태는 기관 거부이다. 보다 특정한 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 프레드니솔론, 하이드로코르티손, 시롤리무스, 에베롤리무스, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 미코페놀레이트, 또는 아자티오프린, 바실릭시맵, 다클리주맵, 또는 리투시맵이다.
- [0499] 일부 실시형태에서, 질환 또는 상태는 루푸스이다. 보다 특정한 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 하이드록시클로로퀸, 메토틱세이트, 아자티오프린, 미코페놀레이트, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 벨리무맵, 또는 리투시맵 (Rituxan)이다.
- [0500] 일부 실시형태에서, 질환 또는 상태는 류마티스관절염이다. 보다 특정한 실시형태에서, M은 적어도 하나의 발생의 M 또는 각 발생의 M에 대해 프레드니손, 메토틱세이트, 미코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, 하이드록시클로로퀸, 셀파살라진, 아자티오프린, 아바타셉트 (Orencia), 아달리무맵 (Humira), 아나킨라 (Kineret), 바리시티닙 (Olmiant), 세르톨리주맵 (Cimzia), 에타네르셉트 (Enbrel), 콜리무맵 (Simponi), 인플릭시맵 (Remicade), 리투시맵 (Rituxan), 사릴루맵 (Kevzara), 토실리주맵 (Actemra) 또는 토파시티닙 (Xeljanz)이다.
- [0501] 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물을 투여하여 치료되는 질환 또는 상태는 골수 절제; 급성 좌골 통증; 알레르기 천식; ALS 및 다발성 경화증; 알츠하이머병; 아밀로이드증; 혈관부종; 혈관형성; 혈관육종; 강직성 척추염; 탄저병 (예방 및 치료); 관절염; 천식; 아토피 질환; 비정형 용혈 요독성 증후군; 자가면역 간염; 바실루스 안트라시스 포자; B-세포 악성종양; 심혈관 질환; 맥락막 및 망막 혈관신생; 만성 천식; 만성 B형 간염; 개에서 아토피피부염의 임상적 징후; 클로스트리듐 디피실레 결장염; 저온 응집병; 크론병; 크리오피린-연관 주기적 증후군; 시토메갈로바이러스 감염; 당뇨병; 당뇨병신장병증 및 동정맥 이식편 열림(patency); 뒤시엔스 근육퇴행위축; 이상지질혈증; 에볼라 바이러스; 습진; 섬유증; 노화-관련 황반 변성에 이차적인 지도모양 위축; 아교모세포종; 이식편대 숙주 질환; 혈우병 A; 출혈 쇼크; 심장마비, 뇌졸중, 외상 쇼크; 혈액 악성종양; 신생아 용혈 질환; B형 간염; HIV 감염; 고콜레스테롤혈증; 면역 매개 염증 장애; 감염 질환/인플루엔자 A; 염증; 기도, 피부 및 위장관의 염증; 염증 장 질환; 침습 칸디다 감염; 소아 특발 관절염; 루푸스 신장염; 황반 변성 (습윤 형태); 의학적 주의 하기도 호흡기 질환; 흑색종; 편두통; 다발성 경화증; 정형외과적 불사용에 기인한 근위축 및 근육감소증; 근육 쇠약 장애; 근육퇴행위축; 미오스타틴 억제제; 신생혈관 노화-관련 황반 변성; 시신경척수염; 병원내 패렴; 눈 혈관 질환; 종양학/면역 징후; 기관 이식 거부; 골관절염; 골수염 (이미징); 골다공증; 골다공증, 골 전이 등; 파킨슨병; 발작성 야간혈색소뇨; 경피 심장 중재; 플라크 건선; 혈소판 응집 억제제; 광견병 노출-후 예방; 기관 이식 거부의 예방; 원발성 전신 아밀로이드증; 진행핵상마비; 슈도모나스 아에루기노사 감염; 건선; 건선 관절염; 광견병 (예방); 뇌졸중 후 운동기능 회복; 재발성 아교모세포종 다형태(multiforme); 녹내장 수술 후 흉터형성의 감소; 심장 수술의 부작용의 감소; 호흡기 세포융합 바이러스; 다비가트란의 항응고제 효과의 역전; Rh 질환; 류마티스 질환; 류마티스관절염; 패혈증; 중증 알레르기 장애; 중증 천식 및 만성 자연발생 두드러기; 낮적혈구 질환; SLE, 피부근육염, 다발근육염; 고체 악성종양; 스태필로코쿠스 아우레우스 감

염; 전신 루푸스 홍반; 전신 공피증; 혈전색전증 (진단); 혈전저혈소판혈증자색반병, 혈전증; 갑상선 눈 질환; TNF; 췌장 결장염; 포도막염, 류마티스관절염 건선; 바이러스 감염; 습윤(wet) 노화-관련 황반 변성; 백혈구 질환; X-연관 저인산혈증 또는 이의 조합이다.

[0502] 본원 개시내용의 화합물과 병용할 수 있는 추가 치료학적 제제를 문헌에서 발견되고 [참조: Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman or the Physician's Desk Reference], 이들 둘 다는 전문이 참조로서 본원에 포함된다.

[0503] 본원에 기재된 화합물을 치료되는 상태에 좌우되어 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제와 병용하여 사용할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서 하나 이상의 본원 개시내용의 화합물을 상기한 다른 제제와 공-투여할 수 있다. 병용 치료에서 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물을 제2의 제제와 동시에 또는 개별적으로 투여한다. 이러한 병용 투여는 동일한 투여량 형태로 2개의 제제의 동시 투여, 개별적인 투여량 형태로 동시 투여, 및 개별적인 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 상기한 제제 중 어느 것을 동일한 투여량 형태로 함께 제형화하고, 동시에 투여할 수 있다. 대안적으로, 본원 개시내용의 화합물 및 상기한 제제 중 어느 것을 동시에 투여할 수 있고, 여기서, 둘 다의 제제는 개별적인 제형으로 존재한다. 또다른 대안에서, 본원 개시내용의 화합물은 상기한 제제 중 어느 것에 바로 이어서 투여할 수 있거나, 또는 그 반대일 수 있다. 개별적인 투여 프로토콜의 일부 실시형태에서, 본원 개시내용의 화합물 및 상기한 제제 중 어느 것을 수분 간격으로, 또는 수시간 간격으로, 또는 수 일 간격으로 투여한다.

[0504] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제, 알킬화제 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 추가 치료학적 제제를 투여함을 추가로 포함한다.

[0505] 일부 보다 구체적인 실시형태에서, 상기 방법은 항신생물제, 에네딘 항종양 항생제, 마이탄시노이드, 토포이소머라제 억제제, 키나제 억제제, 안트라사이클린, 및 EGFR 억제제, 알킬화제 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 추가 치료학적 제제를 투여함을 추가로 포함한다.

[0506] 특정 실시형태에서, 추가 치료학적 제제는 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 F, 모노메틸 아우리스타틴 E, 파클리탁솔, SN-38, 칼리케아미신, 안트라마이신, 아베이마이신, 시카마이신, DC-81, 마제트라마이신, 네오프라마이신 A, 네오프라마이신 B, 포로트라마이신 프로트카르신, 시바노미신, 시비로마이신, 토마마이신, 머탄신, 엠탄신, 이리노테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 실라테칸, 코시테칸, 엑사테칸, 루르토테칸, 기마테칸, 벨로테칸, 및 루비테칸을 포함한다.

[0507] 하기 제공된 실시예 및 제조는 추가로 본원 개시내용의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법을 설명하고 예시한다. 본원 개시내용의 범위가 하기 실시예 및 제조의 범위에 의해 어떤 식으로든 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 하기 실시예에서, 및 명세서 및 청구범위에 전체에 걸쳐서, 단일 입체 중심을 갖는 분자 및 모이어티는, 달리 언급하지 않는 한, 라세미 혼합물로서 존재한다. 2개 이상의 입체 중심을 갖는 이들 분자 및 모이어티는, 달리 언급하지 않는 한, 부분입체이성체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 에난티오머/부분입체이성체를 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 방법으로 수득할 수 있다.

[0508] 제조 방법

[0509] 중합체 및 임의의 후속적인 표적 모이어티에 커플링된 생물학적 활성 모이어티 또는 형광 염료 모이어티의 수를 제어하는 능력을 포함하는 다수의 이점이 본원에 개시된 실시형태에 의해 제공된다. 중합체 주쇄의 조성물을 또한 선택하여, 예를 들면, 하전된 모이어티의 도입(예를 들면, 수, 빈도, 스페이싱 등)을 제어하여 목적하는 용해도 성질을 수득할 수 있다. 주쇄의 조성물에 의해 제공되는 성질 이외에, 측쇄를 선택하여 본원에 개시된 화합물의 용해도를 조정하기 위한 근원을 제공할 수 있다.

[0510] 본원에 개시된 실시형태는 또한 유리하게는, 예를 들면, 우수한(complimentary) 또는 상승적 치료학적 전략을 위해 다중 치료학적 제제를 포함하는 화합물을 제공한다. 추가로, 본원 개시내용의 실시형태는 동시 표적화, 치료 및 검출을 위해 사용할 수 있는 치료학적 제제, 표적화 모이어티, 및 염료 모이어티 (예를 들면, 형광단)의 조합을 제공한다. 표적화 제제, 예를 들면, 항체, 항체 단편, 단백질 또는 다른 임상적 관심 대상 제제에 대한 커플링 중합체-약물 작제물(constructs)의 용이성은 다양한 관심 대상 적용에 유용성을 제공한다 (예를 들면, 표면 화학, 검정 개발 등)

[0511] 특정 실시형태의 화합물은 또한 향상된 투과성 및 체류 효과를 포함하는 다른 목적하는 성질을 제공한다. 필수적인 용해도 특성을 제공하는 것 이외에, 본원 화합물의 실시형태의 화학적 특성을 조정하여 화합물이 병에 걸

린 세포/조직을 투과하는 능력을 조절할 수 있고, 그 내부에 체류할 수 있다. 이들 특성은 투과를 증가시키고 체류를 개선하여 효능을 증가시켜 생물학적 활성제의 효과적인 전달을 가능하게 할 수 있다.

[0512] 따라서, 상기 기재된 구조 (I)의 화합물의 임의의 실시형태, 및 상기한 구조 (I)의 화합물에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^a , L^b , L^1 , L^2 , L^3 , M, m, 및/또는 n 변수에 대해 본원에 기재된 임의의 구체적인 선택을, 상기에 구체적으로 기재하지 않은 본원 개시내용의 실시형태를 형성하기 위해 구조 (I)의 화합물의 다른 실시형태 및/또는 변수와 독립적으로 조합할 수 있음을 이해하여야 한다. 추가로, 선택 목록이 특정한 실시형태 및/또는 청구범위에서 임의의 특정한 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^a , L^b , L^1 , L^2 , L^3 , M, m 및/또는 n 변수에 대해 기재되는 경우, 각각의 개별적인 선택이 특정한 실시형태 및/또는 청구범위에서 삭제될 수 있고, 남아있는 선택 목록이 본원 개시내용의 범위 내인 것으로 고려될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

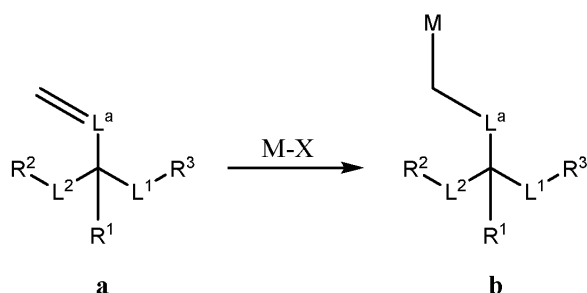
[0513] 본 발명의 기술에서, 도시된 화학식의 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 기여가 안정한 화합물을 야기하는 경우에만 허용가능하다는 것을 이해하여야 한다.

[0514] 본원에 기재된 방법에서 중간체 화합물의 관능성 그룹은 적합한 보호 그룹으로 보호될 필요가 있다는 것을 당해 기술 분야의 숙련가가 또한 인지할 수 있다. 이러한 관능성 그룹은 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 대한 적합한 보호 그룹은 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴 (예를 들면, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 대한 적합한 보호 그룹은 t-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토에 대한 적합한 보호 그룹은 -C(O)-R" (여기서, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다), p-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산에 대한 적합한 보호 그룹은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호 그룹을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되고 본원에 기술된 표준 기술에 따라 첨가 또는 제거할 수 있다. 보호 그룹의 사용은 문헌에 상세하게 기술된다 [참조: Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley]. 당해 기술분야의 숙련가가 이해할 있는 바와 같이, 보호 그룹은 또한 중합체 수지, 예를 들면, Wang 수지, Rink 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0515] 추가로, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 모든 본원 개시내용의 화합물을 당해 기술 분야의 숙련가에 공지된 방법에 의해 적합한 무기 또는 유기 염기 또는 무기 또는 유기 산으로 처리하여 이들의 염으로 전환할 수 있다. 본원 개시내용의 화합물의 염을 표준 기술에 의해 이들의 유리 염기 또는 산 형태로 전환할 수 있다.

[0516] 하기 반응식은 본원 개시내용의 화합물을 제조하는 예시적인 방법을 예시한다. 당해 기술 분야의 숙련가가 유사한 방법으로 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 다른 방법을 조합하여 이들 화합물을 제조할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 당해 기술 분야의 숙련가가 하기한 유사한 방식으로, 적합한 출발 성분을 사용하고 필요한 합성 파라미터를 변형시켜 하기에 구체적으로 예시되지 않은 다른 구조 (I)의 화합물을 제조할 수 있다는 것을 또한 이해하여야 한다. 일반적으로, 출발 성분을 공급원, 예를 들면, Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 및 Fluorochem USA 등으로부터 입수하거나, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 공급원에 따라서 합성되거나 (예를 들면, 문헌을 참조함: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), 본원 개시내용에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0517] 반응식 I

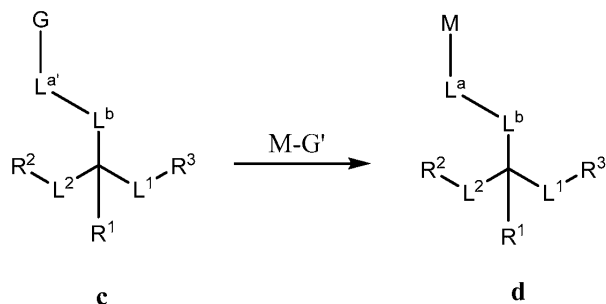


[0518]

[0519] 반응식 I은 구조 (I)의 화합물(여기서, R^1 , L^1 , L^2 , 및 M은 상기 정의되어 있고, R^2 및 R^3 은 상기 정의되어 있거나 이의 보호된 변종이고, L^a 는 임의의 링커이다)의 제조에 유용한 중간체를 제조하는 예시적인 방법을

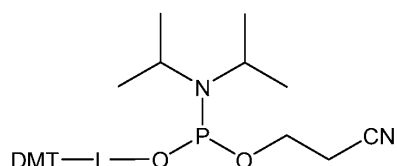
예시한다. 반응식 1에 관하여, 구조 a의 화합물은 구입할 수 있거나 당해 기술 분야의 숙련가에게 잘-공지되어 있다. 당해 기술 분야에 공지된 스즈키 커플링 조건하에 a의 M-X(여기서, X는 브로모와 같은 할로젠이다)와의 반응은, 구조 b의 화합물을 야기한다. 구조 b의 화합물을 하기 구조 (I)의 화합물을 제조하기 위해 사용할 수 있다.

반응식 II



반응식 II는 구조 (I)의 화합물의 제조에 유용한 중간체를 제조하는 대안적인 방법을 예시한다. 반응식 II (여기서, R^1 , L^{a} , L^{b} , L^1 , L^2 및 M은 상기 정의되어 있고, R^2 및 R^3 은 상기 정의되어 있거나, 이의 보호된 변종이다)에 관하여, 구입할 수 있거나 잘-공지된 기술로 제조된 구조 c의 화합물을, M-G'와 반응시켜 구조 d의 화합물을 수득한다. 여기서, G 및 G'는 보완적 반응성을 갖는 관능성 그룹을 나타낸다 (즉, 반응하여 공유 결합을 형성하는 관능성 그룹). G'는 M 또는 M의 구조적 주쇄의 부분에 펜던트될 수 있다. $\text{L}^{\text{a}'}$ 는 상기 도시된 반응으로 $\text{L}^{\text{a}'}$ 를 L^{a} 로 전환시키는 선택된 중간체이다. G 및 G'는 각각 알킨 및 아지드, 각각 아민 및 활성화된 에스테르, 각각 아민 및 이소티오시아네이트 등과 같은 본원에 기재된 임의의 수의 관능성 그룹일 수 있다.

구조 (I)의 화합물을, 구조 b 또는 d 중 하나로부터, 잘-공지된 자동화된 DNA 합성 조건하에 하기 구조 (e)를 갖는 포스포라미다이트 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:



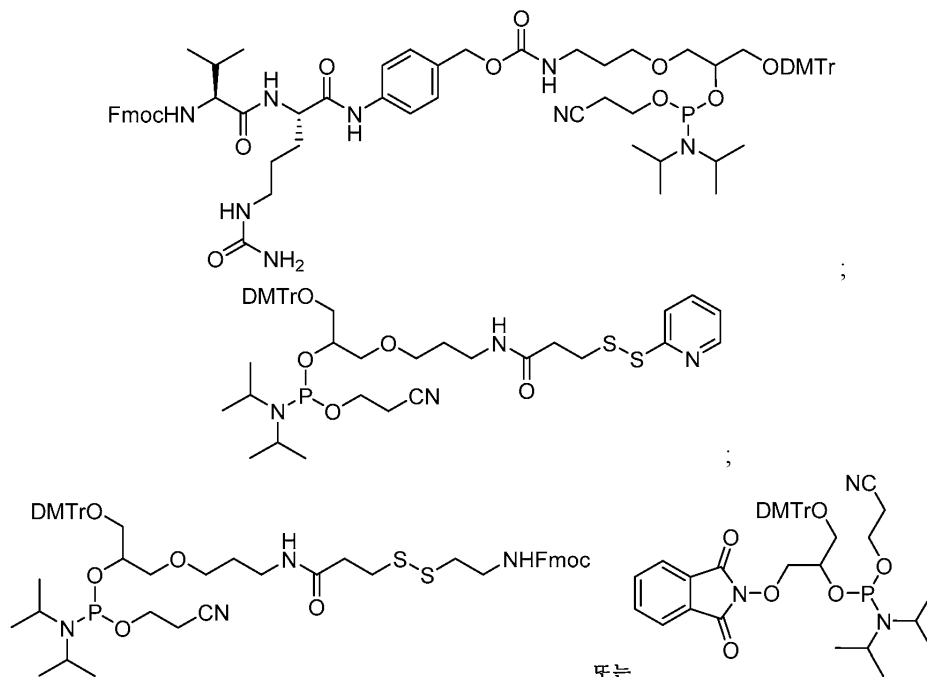
상기 화학식에서, 각각의 L은 독립적으로 임의의 링커이다.

DNA 합성 방법은 당해 기술 분야에 잘-공지되어 있다. 간단히, 2개의 알콜 그룹, 예를 들면 상기 중간체 b 또는 d에서 R^2 및 R^3 은, 각각 디메톡시트리틸 (DMT) 그룹 및 2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노 포스포라미다이트 그룹으로 관능화된다. 포스포라미다이트 그룹을 전형적으로 활성화제 예를 들면, 테트라졸의 존재하에 알콜 그룹에 커플링시키고, 이어서, 인 원자를 요오드로 산화시킨다. 디메톡시트리틸 그룹을 산 (예를 들면, 클로로아세트산)으로 제거하여 유리 알콜을 노출시킬 수 있고, 이를 포스포라미다이트 그룹과 반응시킬 수 있다. 2-시아노에틸 그룹을 수성 암모니아로 처리하여 올리고머화 후 제거할 수 있다.

올리고머화 방법에 사용되는 포스포라미다이트의 제조는 또한 당해 기술 분야에 잘-공지되어 있다. 예를 들면, 1급 알콜 (예를 들면, R^3)은 DMT-Cl과의 반응에 의해 DMT 그룹으로서 보호될 수 있다. 이어서, 2급 알콜 (예를 들면, R^2)은, 적합한 시약, 예를 들면, 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필클로로포스포라미다이트와 반응시켜 포스포라미다이트로서 관능화된다. 포스포라미다이트의 제조 방법 및 이들의 올리고머화는 당해 기술 분야에 잘-공지되어 있다.

구조 (I)의 화합물을 상기한 잘-공지된 포스포라미다이트 화학에 따라서 중간체 b 또는 d 및 e를 올리고머화하여 제조한다. 목적하는 수의 n 반복 단위를 목적하는 회수의 포스포라미다이트 커플링을 반복하여 분자 내로 도입된다.

[0530] 특정 실시형태에서 구조 (I)의 화합물을 하나 이상의 하기 포스포르아미다이트 (e)로부터 제조한다:



[0531]

[0532] 예시적인 실시형태에서, G 모이어티는 표 1에 제공된 특정 예를 포함하는 본원에 기재된 Q 모이어티 중 어느 것으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, G는, 각 발생에서, 독립적으로 하기를 포함하는 반응에 적합한 모이어티를 포함한다: 트리아졸을 형성하는 아지드 및 알킨의 구리 촉매화 반응 (휘스켄 1,3-이극성 첨가환화), 디엔 및 친디엔체의 반응 (디엘스-알더), 스트레인-축진된 알킨-니트론 첨가환화, 스트레인 알켄의 아지드, 테트라진 또는 테트라졸과의 반응, 알켄 및 아지드 [3+2] 첨가환화, 알켄 및 테트라진 인버스-디멘드 디엘스-알더, 알켄 및 테트라졸 광반응 및 다양한 변위 반응, 예를 들면, 친전자성 원자 상에서 친핵성 공격에 의한 이탈 그룹의 변위를 포함한다.

[0533] 일부 실시형태에서, G는, 각 발생에서, 독립적으로 알데히드, 옥심, 하이드라존, 알킨, 아민, 아지드, 아실아지드, 아실할라이드, 니트릴, 니트론, 설프하이드릴, 디설파이드, 설폰 할라이드, 이소티오시아네이트, 이미도 에스테르, 활성화된 에스테르, 케톤, α , β -치환되지 않은 카보닐, 알켄, 말레이미드, α -할로아미드, 에폭사이드, 아지리딘, 테트라진, 테트라졸, 포스핀, 비오틴 또는 티이탄 관능성 그룹을 포함하는 모이어티이다.

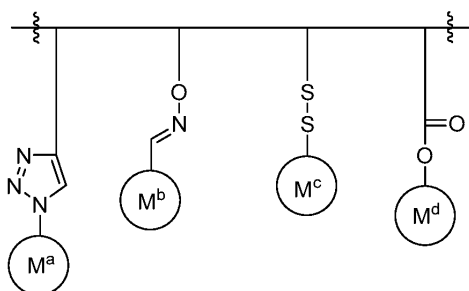
[0534] 다른 실시형태에서, G는, 각 발생에서, 독립적으로 알킨 또는 아지드 그룹이다. 다른 실시형태에서, G는, 각 발생에서, 독립적으로 아미노, 이소티오시아네이트 또는 활성화된 에스테르 그룹이다. 다른 실시형태에서, G는, 각 발생에서, 독립적으로 상보적 반응성 그룹과 반응시 알켄, 에스테르, 아마이드, 티오에스테르, 디설파이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 그룹을 포함하는 관능성 그룹을 형성할 수 있는 반응성 그룹을 포함한다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 헤테로아릴은 트리아졸릴이다.

[0535] 일부 실시형태에서, 구조 (I)의 화합물을, (예를 들면 에스테라제, 카텝신 B, 생체내 가수분해 등에 의해) 본원에 기재된 다중의, 상이한 방출 메커니즘을 갖는 다중, 상이한 링크 그룹 (예를 들면, "L^a 그룹")이 도입될 수 있거나, 생리학적 조건하에 비-절단가능한, 상이한 포스포르아미다이트 화학에 따라서 중간체 b 또는 d의 올리고머화로 제조된다. 추가로, 이들 화합물은 동일하거나 상이한 하나 이상의 M 모이어티를 포함하도록 개질될 수 있다. 따라서, 구조 (I)의 화합물은, M 모이어티가 분자의 나머지에서부터 "방출" 또는 분리되어, 예를 들면, 특정 생리학적 조건하에 약리학적 효과를 유도하도록 주문제작(customized) 또는 "프로그램화(programmed)"될 수 있다. 따라서, 구조 (I)의 화합물은 최소 독성 부작용을 가지면서 전신에 투여될 수 있는 표적화된 치료학적 제제로서 특히 유용하다.

[0536] 목적하는 수의 반복 단위 및 분자 내로 목적하는 링커 ("L^a 그룹")의 도입은, 목적하는 횟수의 포스포르아미다이트 커플링을 반복하여 그리고 적합한 포스포르아미다이트 단량체 화합물, 예를 들면, 상기 제공된 구조 (e)의 화합물을 선택하여 수행한다.

[0537] 다양한 상이한 L^a 그룹 및 M 그룹을 갖는 구조 (I)의 화합물의 대표적인, 비-제한적인 예를 구조 (f)의 화합물로 하기에 나타낸다:

[0538] 구조 (f)



[0539]

[0540] 상기 화학식에서, $M^a - M^d$ 각각은 상이한 M 모이어티를 나타내고, 링커는, 별도의 절단 방법 (옥심 - 산성 가수분해; 디설파이드 - TCEP (시험관내) 또는 글루타티온 (생체내)에 의해 환원; 에스테르 - 에스테라제 또는 염기 가수분해)을 갖거나 비-절단가능한 (트리아졸), 관능성 그룹 (테트라졸, 옥심, 디설파이드 및 에스테르; 각각 왼쪽에서 오른쪽으로)를 포함한다.

[0541] 구조 (I)의 화합물은 다중 생물학적 활성 모이어티 (M 그룹)를 포함할 수 있고, 예를 들면, M 그룹은 우수한 또는 상승적 치료학적 전략에 기초하여 선택할 수 있다. 추가로, 본원 개시내용의 실시형태는 동시 표적화, 치료, 및 검출을 위해 사용될 수 있는 치료학적 제제, 표적화 모이어티, 및 염료 모이어티 (예를 들면, 형광단)의 조합을 제공한다. 표적화 제제, 예를 들면, 항체, 항체 단편, 단백질, 당 모이어티, 수용체, 수용체 리간드, 프리온, 압타머, 효소, 또는 다른 임상적 관심 대상 제제에 대한 커플링 중합체-약물 작제물의 용이성은 다양한 관심 대상 적용에 유용성을 제공한다 (예를 들면, 표면 화학, 검정 개발 등)

[0542] 구조 (I) 및/또는 구조 (II)의 화합물의 제조 방법 뿐만 아니라 화합물의 제조를 위해 자동화된 DNA 합성 기술을 사용하는 방법은 PCT 공보 번호 WO 2015/027176, WO 2016/138461, 및 WO 2016/183185에 기재되어 있고, 이들 모두는 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0543] 하기 실시예를 제한이 아닌 설명하기 위한 목적으로 제공한다.

[0544] 실시예

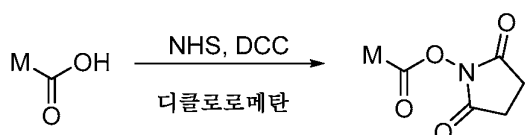
[0545] **일반적 방법**

[0546] 질량 스펙트럼 분석을 MassLynx 4.1 acquisition 소프트웨어를 사용하는 Waters/Micromass Quattro micro MS/MS 시스템 (MS 단독 모드에서)에서 수행한다. 염료 상 LC/MS에 대해 사용되는 이동 상은 100 mM 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올 (HFIP), 8.6 mM 트리에틸아민 (TEA), pH 8이었다. 포스포르아미다이트 및 전구체 분자를 또한 아세트니트릴/물 이동상 구배를 사용하는 45°C에서 유지되는 2.1 mm × 50 mm Acquity BEH-C18 컬럼을 갖는 Waters Acquity UHPLC 시스템을 사용하여 분석하였다. 단량체 중간체에 대한 분자량을 Waters/Micromass Quattro micro MS/MS 시스템 (MS 단독 모드에서) 상 트로필륨 양이온 투입 향상된 이온화를 사용하여 획득하였다. 여기 및 방출 프로파일 실험을 Cary Eclipse 스펙트럼 광도계에서 기록하였다.

[0547] 모든 반응을 달리 지시하지 않는 한 오븐 건조된 유리제품에서 질소 분위기하에 수행하였다. 시판되는 DNA 합성 시약을 Glen Research (Sterling, VA)에서 구입하였다. 무수 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 아세트산, 피리딘, 및 THF를 Aldrich에서 구입하였다. 모든 다른 화학물질을 Aldrich 또는 TCI에서 구입하고, 추가 정제없이 사용하였다.

[0548] 실시예 1

[0549] NHS 활성화

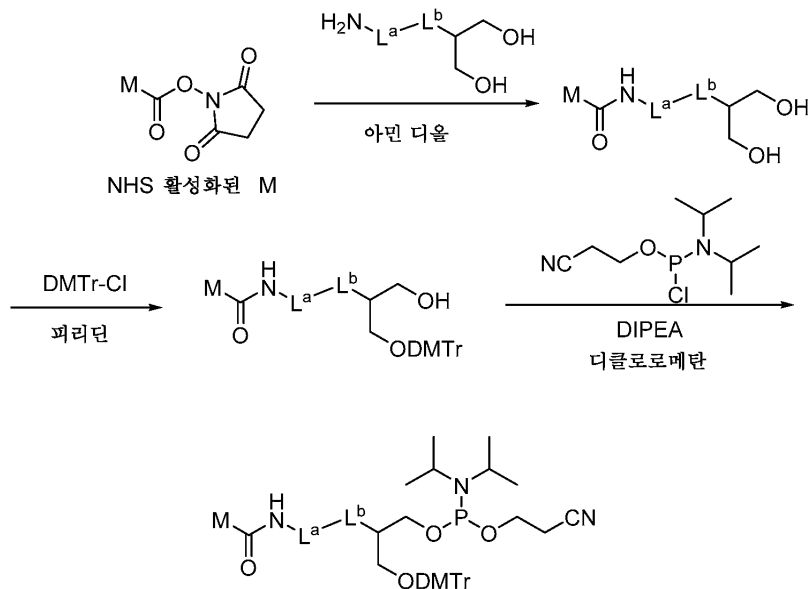


[0550]

[0551] NHS 활성화된 M 모이어티를 표준 커플링 조건을 사용하여 합성한다. 즉, M 모이어티를 포함하는 카복시를 디클로로메탄에 용해시키고, 혼합물에 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC) 및 N-하이드록시석신이미드 (NHS)를 첨가하였다. 이어서, 최종 생성물을 필요한 경우 정제하고, 다음 합성 단계에서 사용하였다. 대안적으로, M 모이어티를, 예를 들면, 하기 실시예 3에 나타난 합성 전략을 사용하여 카복시 그룹을 포함하도록 개질할 수 있다.

[0552] 실시예 2

[0553] 단량체 합성

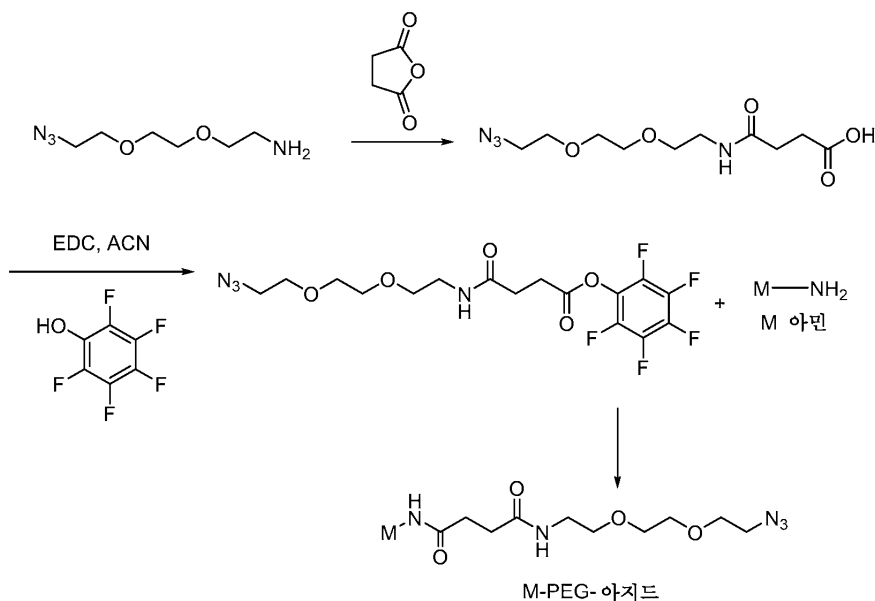


[0554]

[0555] NHS 활성화된 M을 아민 디올과 반응시키고, 이어서, 트리틸 보호 그룹을 첨가하여 트리틸 보호된 중간체를 수득한다. 이어서, 트리틸 보호된 중간체를 3-((클로로(디이소프로필아미노) 포스판일)옥시)프로판나이트릴과 반응시켜 최종 포스포아미다이트 생성물을 수득한다. 이어서, 최종 포스포아미다이트 생성물을, M을 포함하는 모이어티 (예를 들면, 대표적인 생물학적 활성 모이어티 또는 염료 모이어티로서)를 구조 (I)의 화합물의 실시형태 내로 도입하는 자동화된 DNA 합성을 위해 사용한다.

[0556] 실시예 3

[0557] M-PEG-아지드의 합성



[0558]

[0559] M-PEG-아지드를 상기 나타난 반응 순서에 따라서 합성한다. 2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에탄-1-아민을 디하이드

드로푸란-2,5-디온과 반응시켜 중간체 4-((2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에틸)아미노)-4-옥소부탄산을 수득한다. 이 중간체를 퍼플루오로페놀과 반응시켜 4-((2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에틸)아미노)-4-옥소부타노에이트를 수득하고, 이를 M 아민과 커플링시켜 목적하는 생성물, M-PEG-아지드를 수득한다. 목적하는 생성물의 존재를 LC-MS로 확인한다.

[0560] 실시예 4

[0561] 중합 후 개질 1

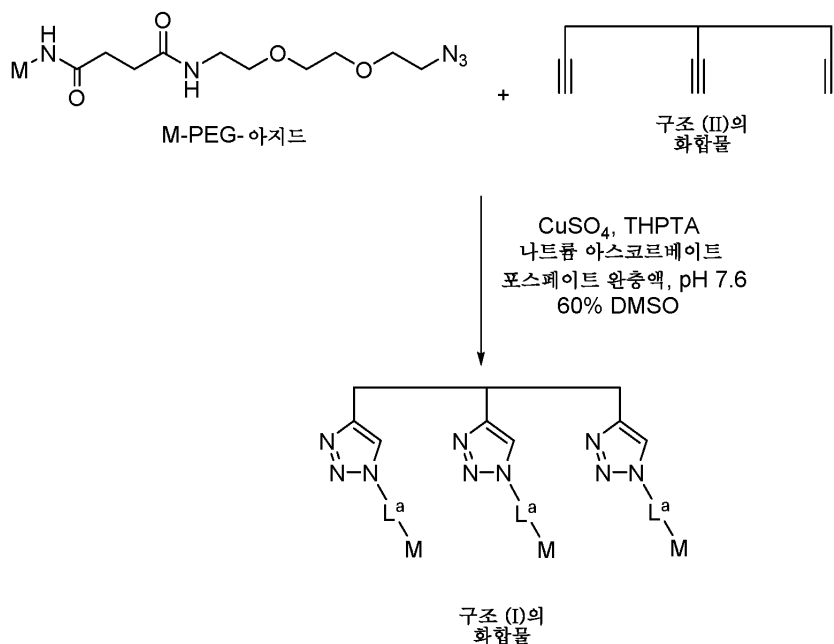


[0562]

[0563] 3개의 펜던트 아민 관능성 그룹을 갖는 예시적인 구조 (II)의 화합물을, 상기 반응 순서에 나타낸 바와 같이 NHS 활성화된 M 모이어티와 커플링시킨다 (주의 - 명확하게 하기 위해, 구조 (II)의 화합물의 모든 구조적 특징을 도시한 것은 아니다). 반응을 보레이트 완충된 H₂O/DMSO 혼합물 (1:3)을 마그네슘 클로라이드와 함께 사용하여 수행한다. 반응은 연속적으로 M 모이어티를 각각의 3개의 아민 관능성 그룹에 첨가하여 대표적인 구조 (I)의 화합물을 수득하고, 이를 LC-MS로 확인한다.

[0564] 실시예 5

[0565] 중합 후 개질 2

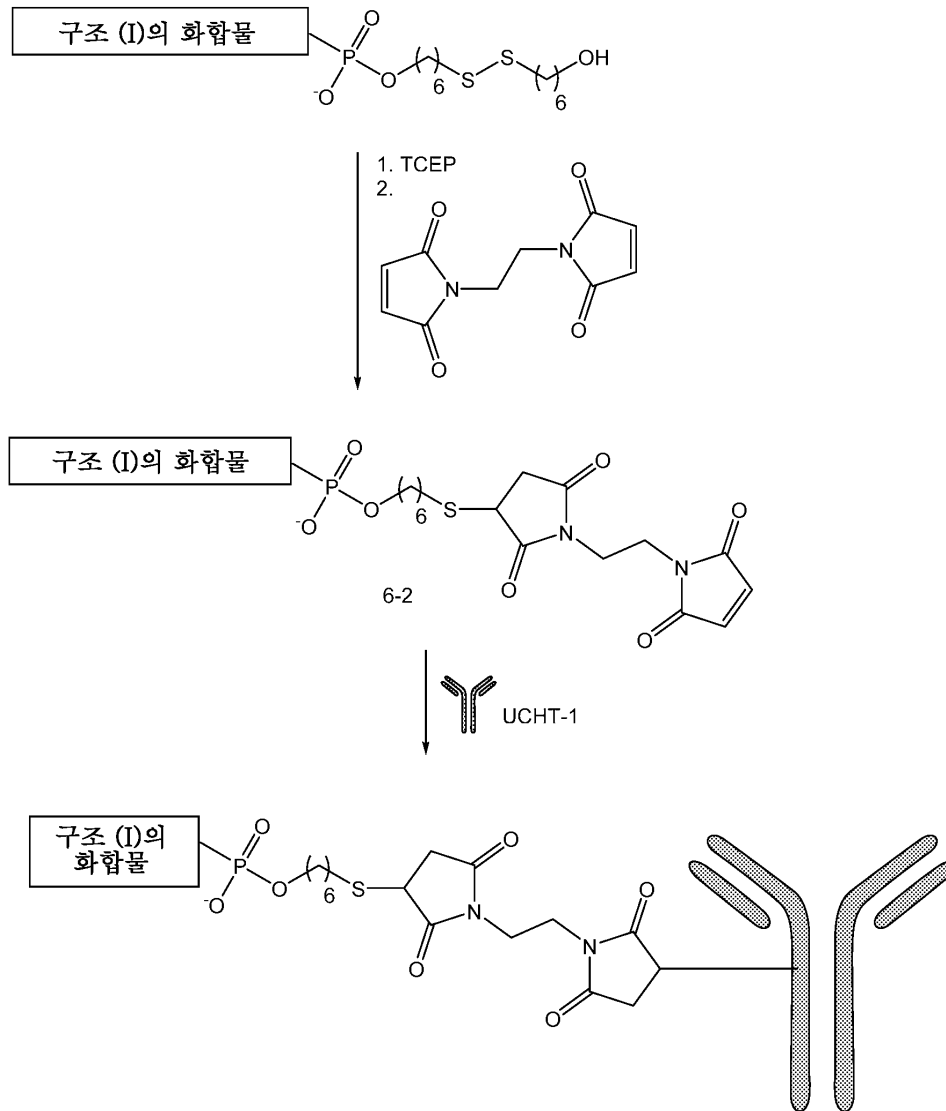


[0566]

[0567] 3개의 펜던트 알키닐 관능성 그룹을 갖는 예시적인 구조 (II)의 화합물을 M-PEG-아지드에 커플링한다. 반응 조건은 CuSO₄, 트리스(3-하이드록시프로필트리아졸릴메틸)아민 (THPTA), 및 나트륨 아스코르베이트를 포함한다. 반응을 7.6의 pH에서 60% DMS를 갖는 포스페이트 완충된 수성 용매에서 수행한다. 반응을 실온에서 수행하고, 목적하는 생성물의 존재를 LC-MS로 확인한다. L^a는 헤테로알킬렌 링커를 나타낸다.

[0568] 실시예 6

[0569] 활성화 및 항체 집합체

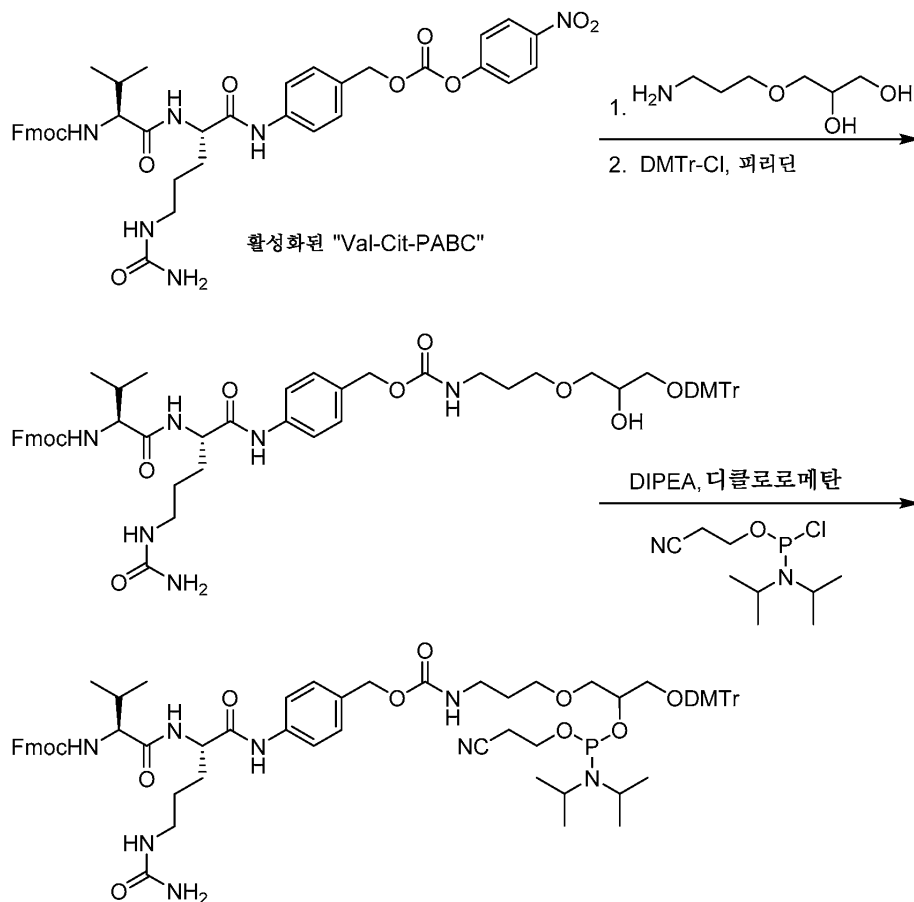


[0570]

[0571] 대표적인 구조 (I)의 화합물의 티올 보호 그룹을 표준 환원 상태 (즉, TCEP)를 사용하여 제거하고, 탈보호된 티올을 1,1'-(에탄-1,2-디일)비스(1H-피롤-2,5-디온 (비스말레이미도에탄 또는 "BMOE"))로 관능화시켜 6-2를 수득하였다. 동시에, UCHT-1 항체를 TCEP로 처리하여 디설파이드 결합을 환원시킨다. 환원된 항체를 중합체 대 항체의 5:1 몰 비로 6-2 (1.5 g)와 반응시킨다.

[0572] 실시예 7

[0573] VAL-CIT-PABC (VCP) 포스포르아미다이트 단량체 합성

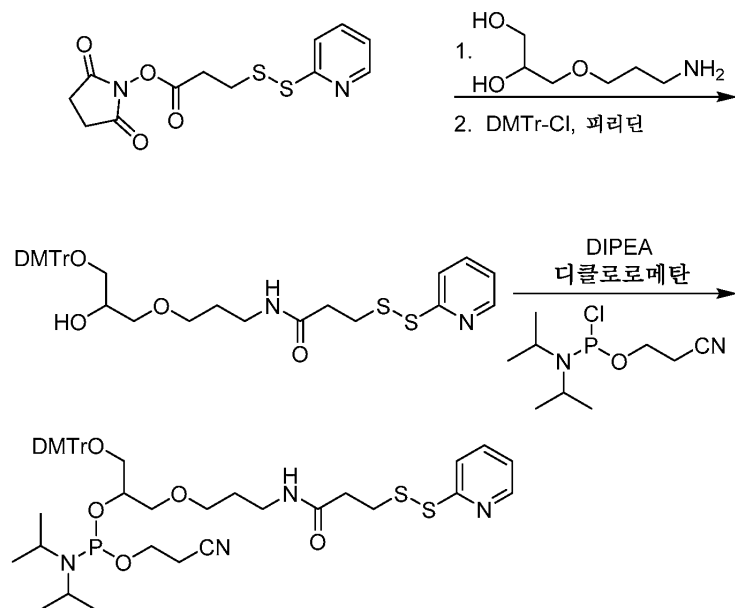


[0574]

[0575] 4-니트로페놀 활성화된 Val-Cit-PABC 카보네이트를 3-(3-아미노프로폭시)프로판-1,2-디올을 반응시키고 (단계 1), 이어서, 트리틸 보호 그룹을 첨가하여 트리틸 보호된 중간체를 획득한다 (단계 2). 이어서, 트리틸 보호된 중간체를 3-((클로로(디이소프로필아미노)포스포닐)옥시)프로판니트릴과 반응시켜 최종 포스포르아미다이트 생성물을 획득한다. 이어서, 최종 포스포르아미다이트 생성물을 구조 (I)의 화합물을 획득하는 합성에서 사용할 수 있다.

[0576] 실시예 8

[0577] 피리딜 디설파이드 포스포르아미다이트 단량체 합성

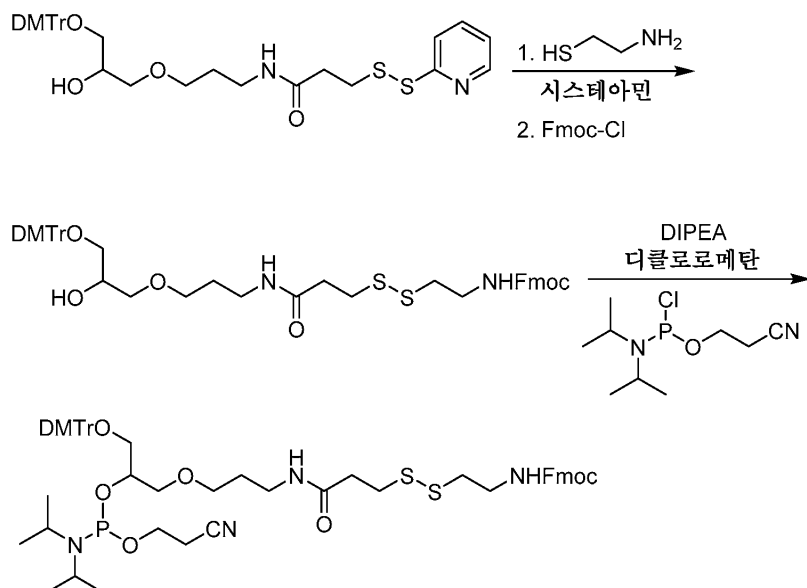


[0578]

[0579] N-하이드록시석신이미드 활성화된 피리딜 디설파이드를 3-(3-아미노프로폭시)프로판-1,2-디올과 반응시키고, 이어서, 트리틸 보호 그룹을 첨가하여 트리틸 보호된 중간체를 수득한다. 이어서, 트리틸 보호된 중간체를 3-((클로로(다이소프로필아미노)포스판일)옥시)프로판니트릴과 반응시켜 최종 포스포르아미다이트 생성물을 수득한다. 이어서, 최종 포스포르아미다이트 생성물을 구조 (I)의 화합물을 수득하는 합성에서 사용할 수 있다.

[0580] 실시예 9

[0581] 에틸아미노 디설파이드 포스포르아미다이트 단량체 합성

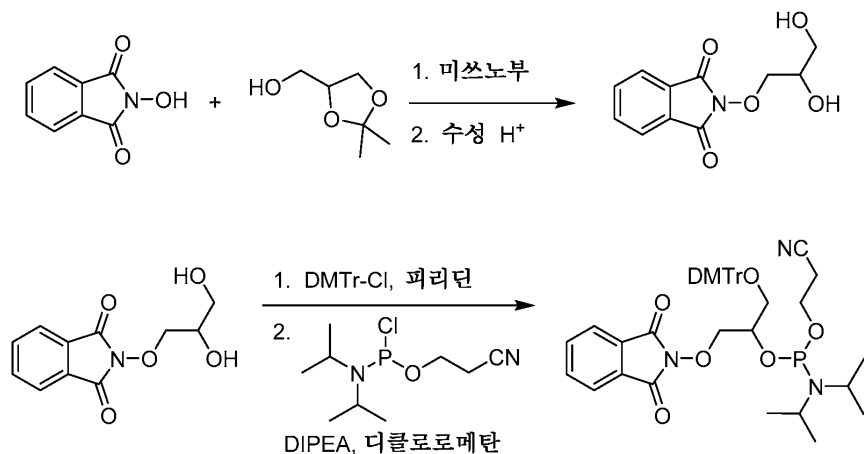


[0582]

[0583] 실시예 8로부터의 트리틸 보호된 피리딜 디설파이드를 시스테아민과 반응시키고, 이어서, Fmoc 보호 그룹을 첨가하여 보호된 에틸아미노 디설파이드 중간체를 수득한다. 이어서, 이러한 중간체를 3-((클로로(다이소프로필아미노)포스판일)옥시)프로판니트릴과 반응시켜 최종 포스포르아미다이트 생성물을 수득한다. 이어서, 최종 포스포르아미다이트 생성물을 구조 (I)의 화합물을 수득하는 합성에서 사용할 수 있다.

[0584] 실시예 10

[0585] N-하이드록시프탈이미드 포스포르아미다이트 단량체 합성

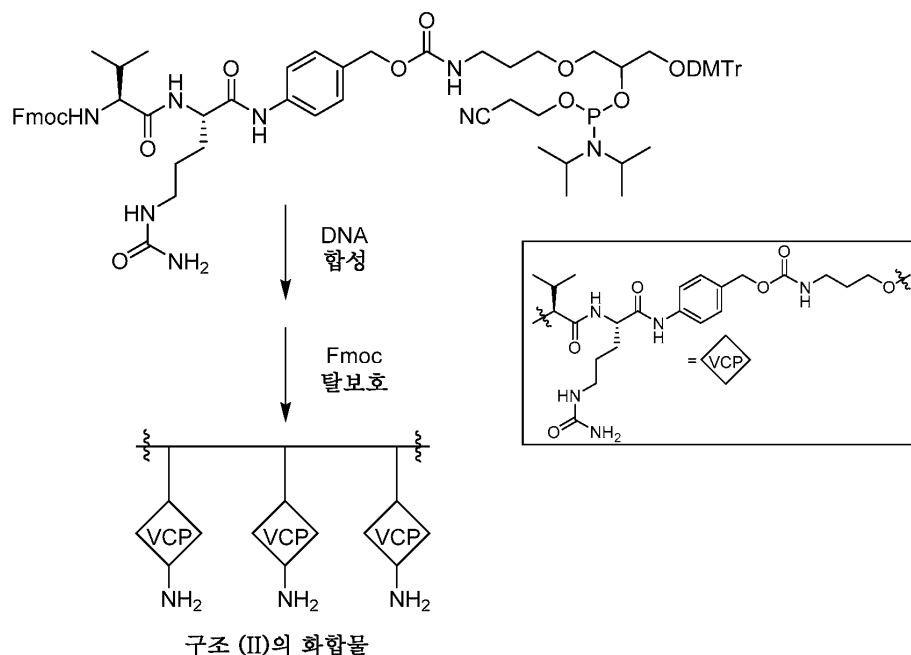


[0586]

[0587] N-하이드록시프탈이미드를 미쓰노부 조건하에 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올과 반응시키고, 이어서, 산성 조건하에 탈보호시켜 디올 중간체를 제공한다. 이어서, 디올 중간체를 DMTr-Cl 및 피리딘과 반응시켜 1급 알콜을 트리틸 유도체로서 보호한다. 3-((클로로(디이소프로필아미노)포스포닐)옥시)프로판니트릴과의 후속적인 반응으로 최종 포스포르아미다이트 생성물을 수득한다. 이어서, 최종 포스포르아미다이트 생성물을 구조 (I)의 화합물을 수득하는 합성에서 사용할 수 있다.

[0588] 실시예 11

[0589] 구조 (II)의 대표적인 화합물의 합성 (합성 1)

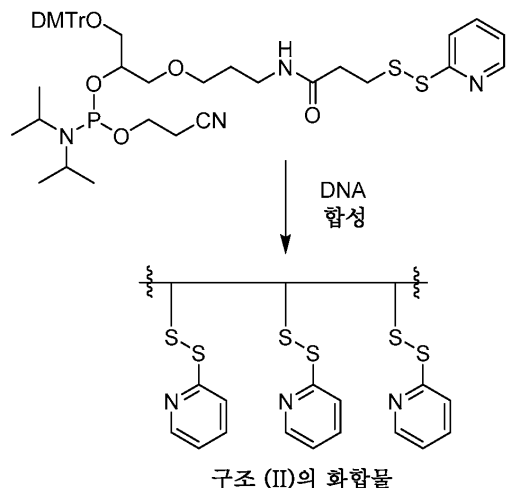


[0590]

[0591] 실시예 7에 기재된 Val-Cit-PABC 포스포르아미다이트 단량체를 적합한 조건하에 반응시켜 Fmoc 보호된 중합체를 수득하고, 이를 후속적인 염기 촉진된 탈보호 단계를, 예를 들면, DMF 중 피페리딘으로 수행하여 구조 (II)의 화합물을 제공한다. 아민 관능성 그룹을 예를 들면, 상기 실시예 4에 기재된 M 모이어티에 커플링하였다 (명확하게 하기 위해, 구조 (II)의 화합물의 모든 구조적 특징을 도시한 것은 아니다).

[0592] 실시예 12

[0593] 구조 (II)의 대표적인 화합물의 합성 (합성 2)

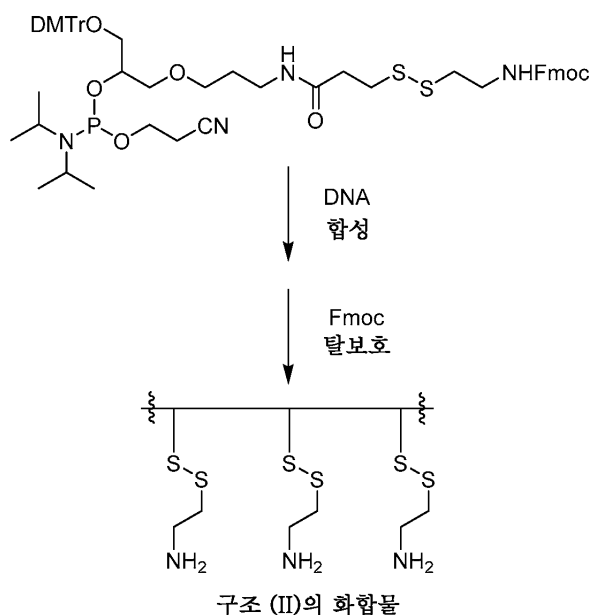


[0594]

[0595] 실시예 8에 기재된 피리딜 디설파이드 포스포르아미다이트 단량체를 적합한 조건하에 반응시켜 피리딜 디설파이드 단량체를 수득한다. 이러한 중합체를, 예를 들면 TCEP로 환원시켜, 디설파이드를 절단하여 설프하이드릴 그룹 (-SH)을 이탈시킬 것이고, 이는 예를 들면, 또다른 설프하이드릴 그룹 또는 말레이미드 그룹과의 반응을 통해 M 모이어티의 합성 후 도입에 사용할 수 있다 (명확하게 하기 위해, 구조 (II)의 화합물의 모든 구조적 특징을 도시한 것은 아니다).

[0596] 실시예 13

[0597] 구조 (II)의 대표적인 화합물의 합성 (합성 3)

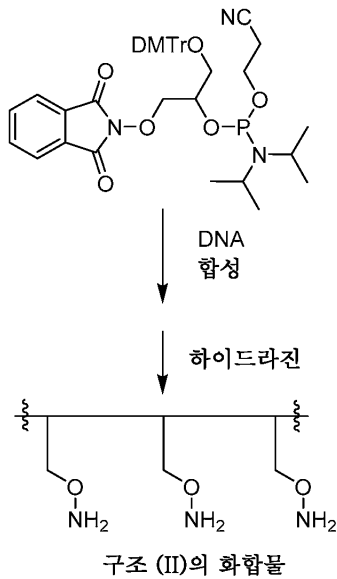


[0598]

[0599] 실시예 9에 기재된 에틸아미노 디설파이드 포스포르아미다이트 단량체를 적합한 조건하에 반응시켜 N-Fmoc 보호된 중합체를 수득하고, 이를 예를 들면, DMF 중 피페리딘을 사용하여 후속적인 염기 촉진된 탈보호 단계를 수행하여, 에틸 아민 관능화된 디설파이드를 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다. 아민 관능성 그룹을, 예를 들면, 상기 실시예 4에 기재된 M 모이어티에 커플링할 수 있다 (명확하게 하기 위해, 구조 (II)의 화합물의 모든 구조적 특징을 도시한 것은 아니다).

[0600] 실시예 14

[0601] 구조 (II)의 대표적인 화합물의 합성 (합성 4)



[0602]

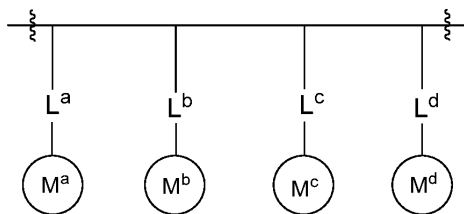
[0603] 실시예 10에 기재된 N-하이드록시프탈이미드 포스포르아미다이트 단량체를 적합한 조건하에 프탈이미드 중합체 유도체를 수득하고, 이를 하이드라진과 반응시켜 알콕시 아민 관능성 그룹을 형성한다. 알콕시 아민을 보완적 그룹, 예를 들면 알데히드 또는 케톤과 반응시켜, M 모이어티에 대한 옥심 링크를 형성한다 (명확하게 하기 위해, 구조 (II)의 화합물의 모든 구조적 특징을 도시한 것은 아니다).

[0604]

실시예 15

[0605]

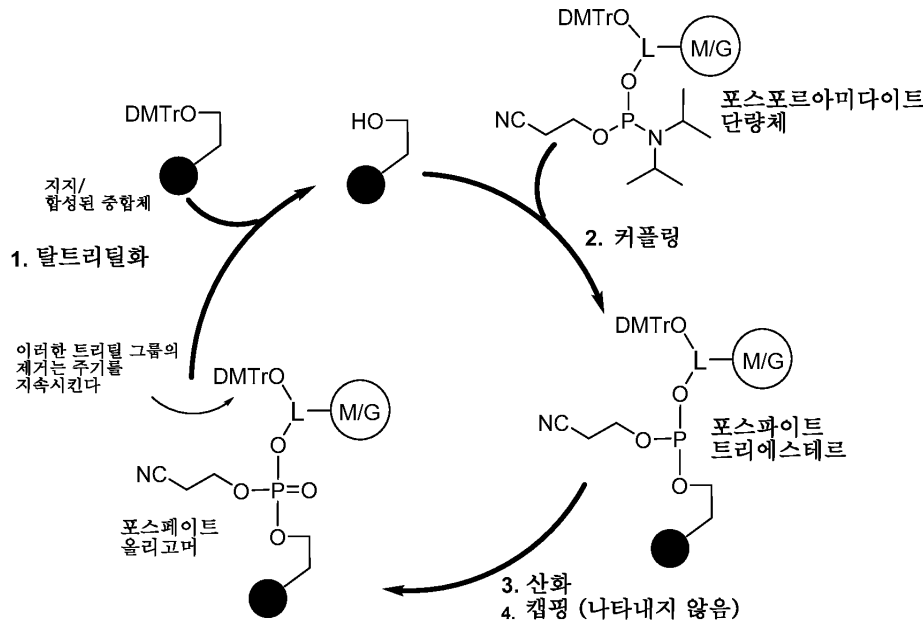
구조 (I)의 중합체의 예시적인 합성



[0606]

[0607] DNA 합성 방법론을 구조 (I)의 화합물을 구축하는데 적용할 수 있다. 단량체 (예를 들면, 포스포르아미다이트 단량체)를 (예를 들면, 제조원: ChemGenes Corporation, Wilmington Mass.)로부터 상업적으로 구입하거나 본원에 기재된 방법을 사용하여 합성할 수 있다 (예를 들면, 실시예 2 및 7-10 참조). M 모이어티의 도입을 단량체의 부분으로서 M 모이어티를 포함시키는 DNA 합성 단계 동안, 또는 중합-후 개질 단계 (예를 들면, 실시예 4-6 및 11-14에 기재됨) 동안 수행한다. 예시적인 DNA 합성 계획을 하기에 나타낸다.

[0608] 대표적인 DNA 합성 주기



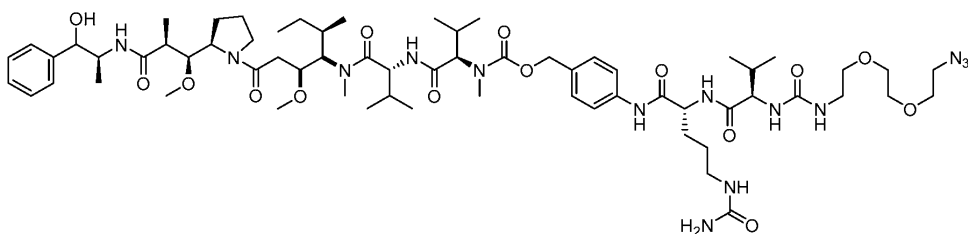
[0609]

[0610] 올리고머화를 개시하는데, 전형적으로 보호 그룹 (예를 들면, 디메톡시트리틸 그룹, DMTr)을 제거하여 유리 -OH (하이드록실) 그룹이 나타난다 (단계 1, 탈트리틸화). 후속적인 커플링 단계에서, 포스포르아미다이트 단량체를 도입하여 인 내에 신규 공유 결합을 만드는 유리 OH 그룹과 반응시키는데, 디이소프로필 아민 그룹의 손실이 수반된다 (단계 2, 커플링). 수득한, 포스파이트 트리에스테르를 (예를 들면, I_2 및 피리딘을 사용하여) 보다 안정한 포스페이트 에스테르로 산화시키고 (단계 3, 산화), 캡핑 단계는 임의의 잔류 유리 OH 그룹을 비반응성이 되게 한다 (단계 4, 캡핑). 신규한 생성물, 포스페이트 올리고머는, DMTr 보호된 OH 그룹을 포함하는데, 이를 탈보호하여 합성 주기를 다시 개시할 수 있고, 따라서 또다른 포스포르아미다이트 단량체가 올리고머에 추가될 수 있다.

[0611] 주문제작(Customization)은 단계 2에서 포스포르아미다이트 단량체의 선택을 통하여 일어난다. L, M 및 G의 성질을 목적하는 구조 (I)의 화합물이 합성되도록 선택한다. M 및 G는 임의로 부재하여 M 및/또는 G 모이어티 사이의 목적하는 스페이싱을 도입할 수 있다. 당해 기술 분야의 숙련가는 링커 그룹에서 동시 가변성을 갖는 본 발명의 화합물에 도달하기 위해 다중 치료학적 제제 및/또는 다른 모이어티 (예를 들면, 염료)를 포함하는 다중 단량체 형태를 선택할 수 있다.

[0612] 실시예 16

[0613] 모노메틸 아우리스타틴 E PEG 아지드 (MMAE-VAC- N_3)의 합성

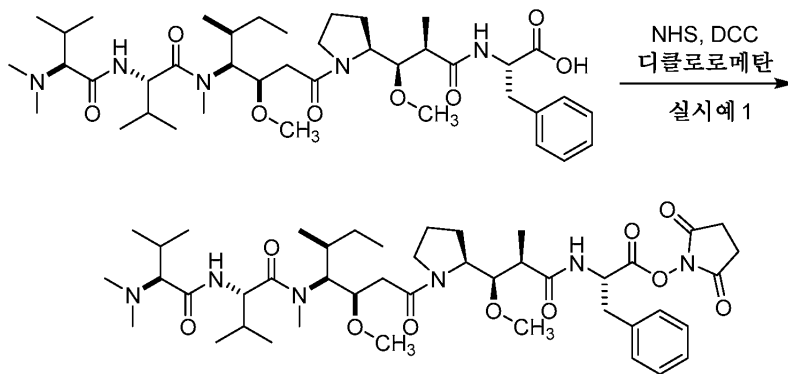


[0614]

[0615] 상기 화합물을 실시예 3에 나타낸 것과 유사한 합성 방법론을 사용하여 제조하였다.

[0616] 실시예 17

[0617] NHS 활성화된 아우리스타틴 F (AF-NHS)의 합성

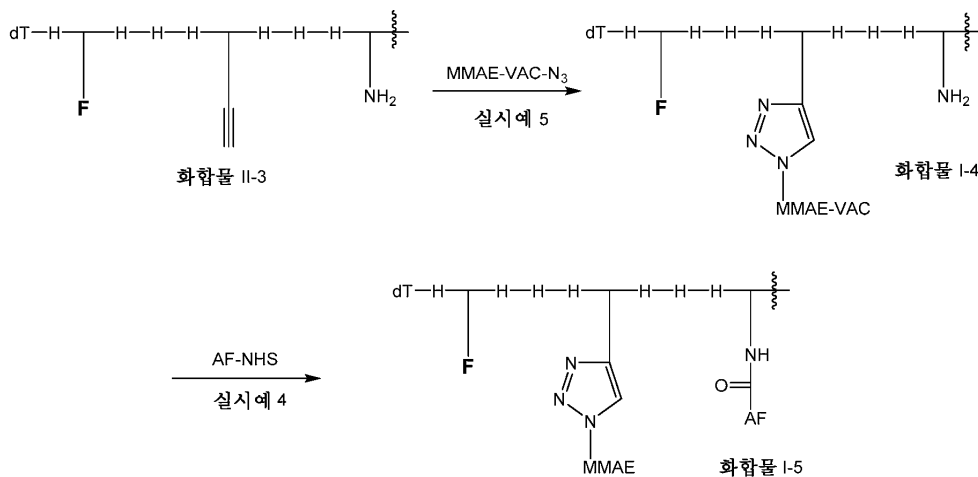


[0618]

[0619] 아우리스타틴 F를 상기 반응식에 나타낸 표준 커플링 조건을 사용하여 활성화된 NHS로 전환시켰다.

[0620] 실시예 18

[0621] 화합물 II-5의 합성



[0622]

[0623] 화합물 II-3을 실시예 16의 생성물과 반응시켜 화합물 I-4를 수득하였다. 조 물질을 H₂O/MeOH로 수동 구배 용리를 사용하는 Waters C₁₈ Sep-Pak 카트리지를 사용하여 정제하여 목적하는 화합물 I-5를 수득하였다. 생성물 신원을 LC-MS로 확인하였다; MW = 5052.8.

[0624] 이어서, 화합물 I-4를 실시예 17의 생성물과 반응시켜 화합물 I-5를 수득하였다. LC-MS 분석은 목적하는 생성물 화합물 I-5를 수득하였음을 나타내었다; MW = 5779.1.

[0625] 주: 중합체 구조를 명확하게 하기 위해 단순화하였다. 완전한 구조는 지시된 표 II 및 III에서 발견할 수 있다.

[0626] 2019년 4월 11일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/832,728 및 2019년 7월 22일에 출원된 62/877,160을 포함하는 본 명세서에 언급된 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비특허 공보 전부는, 본원에 참조로서 이의 전문이 본 발명의 기술과 일치하는 범위까지 포함된다.

[0627] 상기로부터, 본원 개시내용의 구체적인 실시형태가 예시의 목적을 위해 본원에 기재되지만, 다양한 변형이 본원 개시내용의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본원 개시내용은 첨부된 청구범위에 의한 것을 제외하고는 제한되지 않는다.