

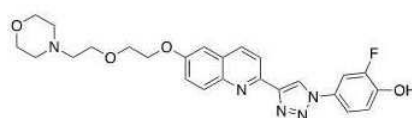
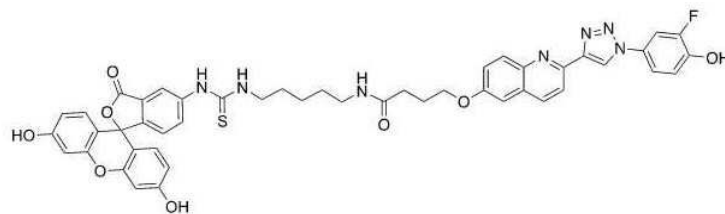
**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2025-0004953
(43) 공개일자 2025년01월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/55 (2017.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 493/08* (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01) *C07H 15/10* (2006.01)
C07H 15/18 (2006.01) *C07H 15/26* (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/55 (2017.08)
A61P 29/00 (2023.02)
- (21) 출원번호 **10-2024-7033971**
- (22) 출원일자(국제) **2023년03월15일**
 심사청구일자 **없음**
- (85) 번역문제출일자 **2024년10월11일**
- (86) 국제출원번호 **PCT/US2023/064436**
- (87) 국제공개번호 **WO 2023/178179**
 국제공개일자 **2023년09월21일**
- (30) 우선권주장
 17/695,259 2022년03월15일 미국(US)
- (71) 출원인
예일 유니버시티
 미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 투 휘트니 애비뉴
- (72) 발명자
스피겔 데이비드
 미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 433 템플 스트리트, 씨/오 예일 벤처스
카이아니엘로 데이비드
 미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 433 템플 스트리트, 씨/오 예일 벤처스
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **순환하는 단백질을 분해하기 위한 이-작용성 분자****(57) 요약**

대식구 이주 억제 인자(MIF) 또는 면역글로불린 G(IgG)를 제거하기 위한 이-작용성 화합물이 본원에 기술되어 있다. 이러한 이-작용성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 추가로 기술되어 있다. 화합물 또는 조성물을 사용하여 질환상태 및/또는 병태를 치료하기 위한 방법이 본원에 추가로 기술되어 있다. 질환 상태 및/또는 병태는 MIF/IgG를 통해 매개되거나 또는 여기서 MIF/IgG는 질환 및/또는 병태, 예를 들면, 다른 것들 중에서, 자가면역 질환 및 암의 발달 및 영구화(perpetuation)에 대한 기여 인자이다.

대표도 - 도1**3w (음성 조절 MIF 억제제)****MIF-FITC (형광성 MIF 결합제)**

(52) CPC특허분류

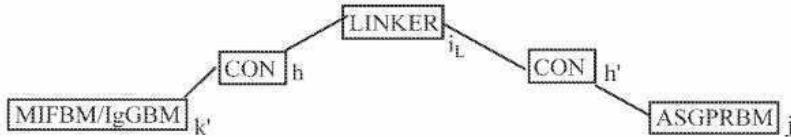
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 493/08 (2013.01)
C07D 493/10 (2013.01)
C07H 15/10 (2013.01)
C07H 15/18 (2013.01)
C07H 15/26 (2013.01)
C07K 7/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음 화학 구조에 따른 이작용성 화합물(bifunctional compound), 또는 이의 염, 입체이성체, 또는 용매화물:



여기서:

[MIFBM/IgGBM]는 이의 각각이 질환 상태(disease state) 및/또는 병태(condition)와 관련되고 순환하는 단백질에서 간세포(hepatocyte)의 작용에 의해 제거되어야 하는, 순환하는 MIF 또는 IgG에 각각 결합하는 MIF 또는 IgG 결합 모이어티(binding moiety)이고;

[ASGPRBM]은, 바람직하게는, 환자 또는 대상체(subject)에서, 간 세포의 표면에 존재하는 아시알로당단백질 수용체(asialoglycoprotein receptor)를 통해 간 세포에 결합하는 결합 모이어티이고;

각각의 [CON]은, 존재하는 경우, [MIFBM/IgGBM] 또는 [ASGPRBM]에 직접 연결하거나 [LINKER]를 [MIFBM/IgGBM] 또는 [ASGPRBM]에 연결하는 임의의 커넥터 화학적 모이어티(connector chemical moiety)이고;

[LINKER]는 원자수가 1 내지 15, 흔히 1 내지 10, 보다 흔히 1 내지 5 또는 1, 2 또는 3인 화학적 모이어티이고, 이는 임의로 [CON], 예를 들면, [MULTICON] 그룹을 통해, 하나 이상의 [ASGPRM] 및/또는 [MIFBM/IgGBM] 그룹에 공유결합으로 부착(covalently attach)하고, 여기서 상기 [LINKER]는 임의로 자체적으로 하나 이상의 [CON] 또는 [MULTICON] 그룹(들)을 함유하고;

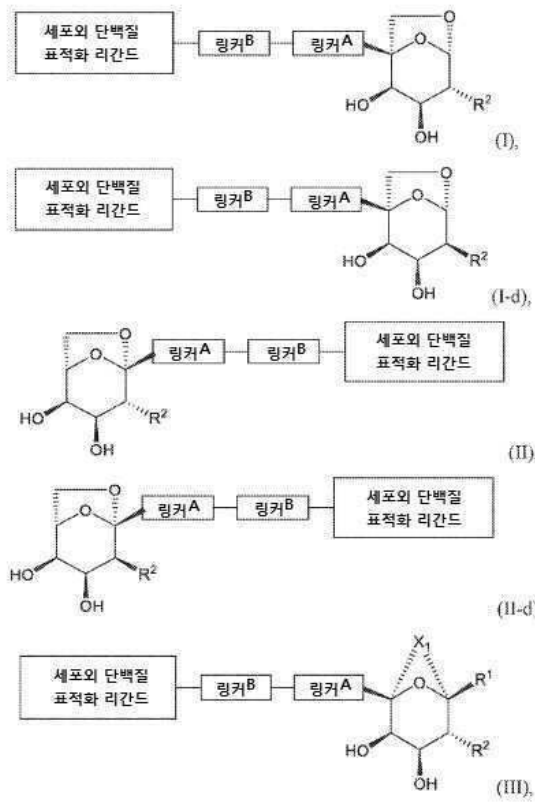
k' 는 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 5, 1 내지 3 또는 1, 2 또는 3이고;

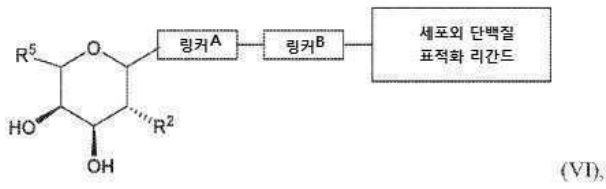
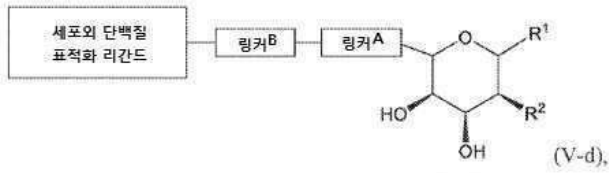
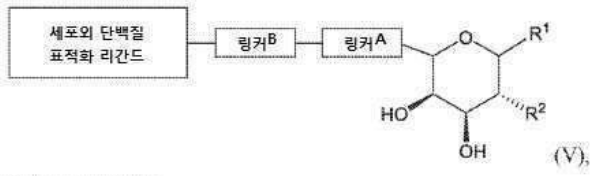
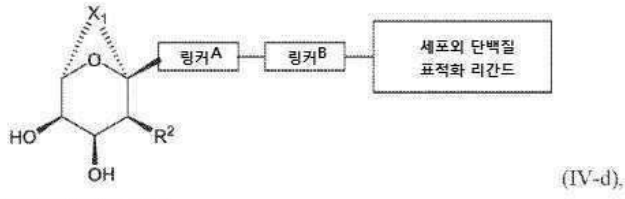
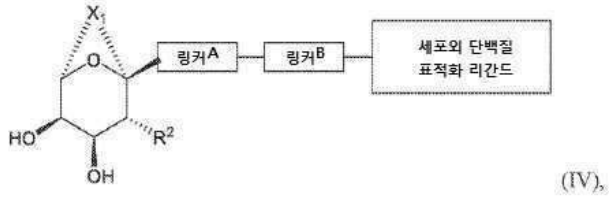
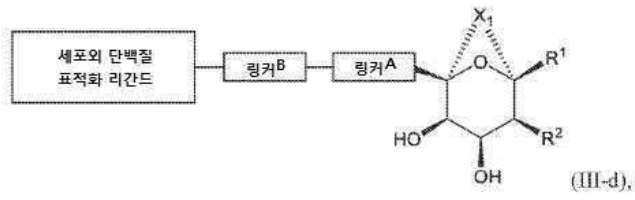
j' 는 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 5, 1 내지 3 또는 1, 2 또는 3이고;

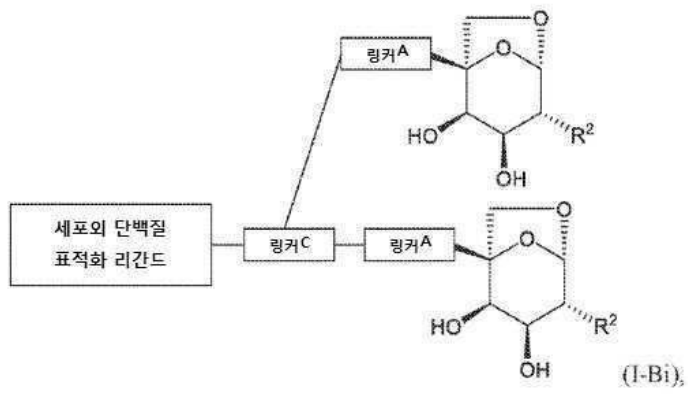
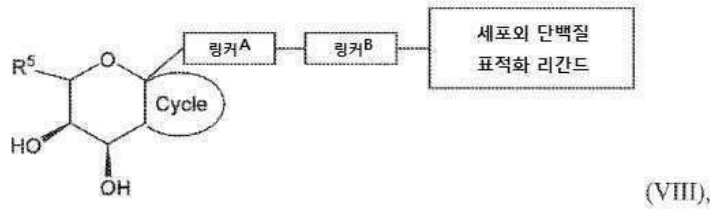
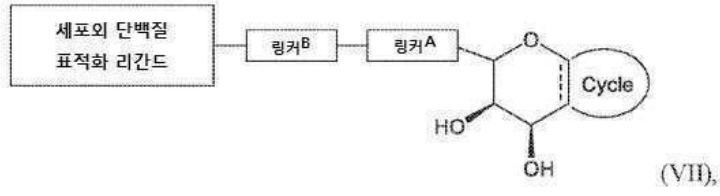
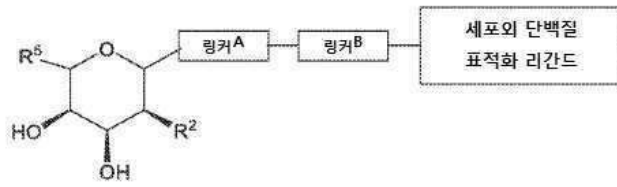
h 및 h' 는 각각 독립적으로 0 내지 15이고;

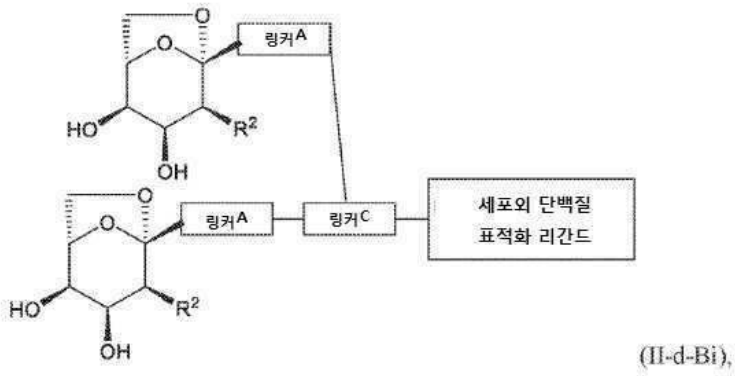
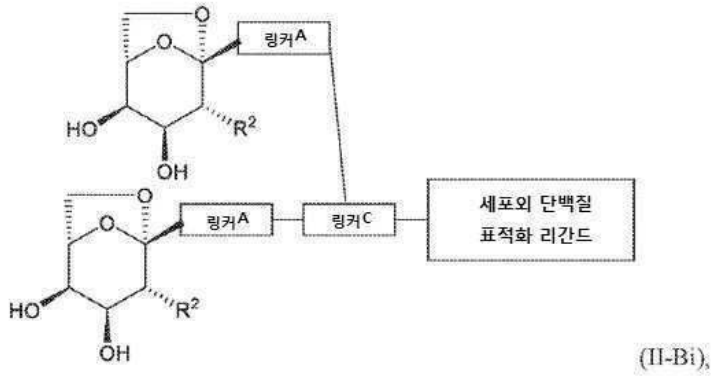
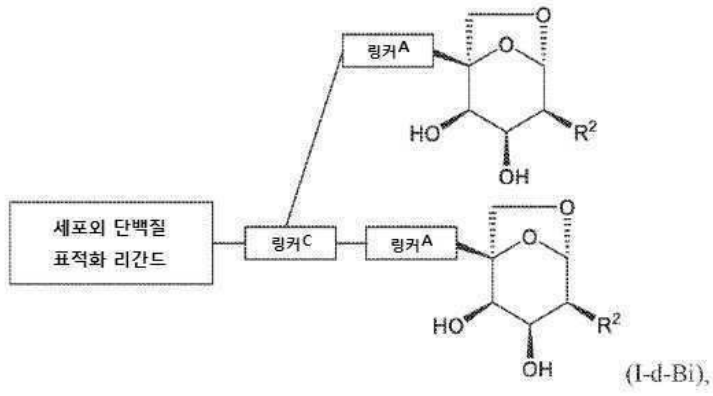
i_L 은 0 내지 15, 흔히 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 5, 1 내지 3, 또는 1, 2 또는 3이고, 바람직하게는 i_L 은 1 내지 5 또는 1, 2 또는 3이고, 단 h , h' 및 i_L 중 적어도 하나는 바람직하게는 적어도 1이고,

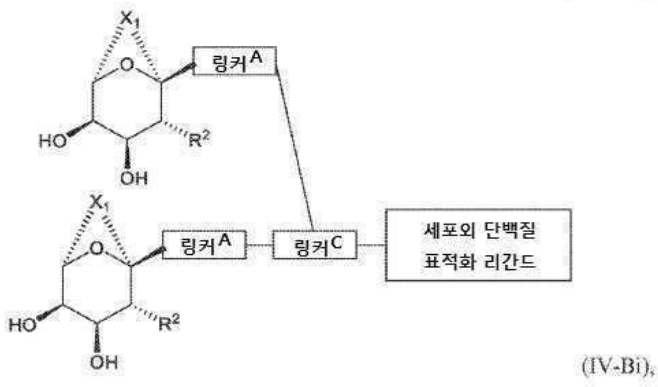
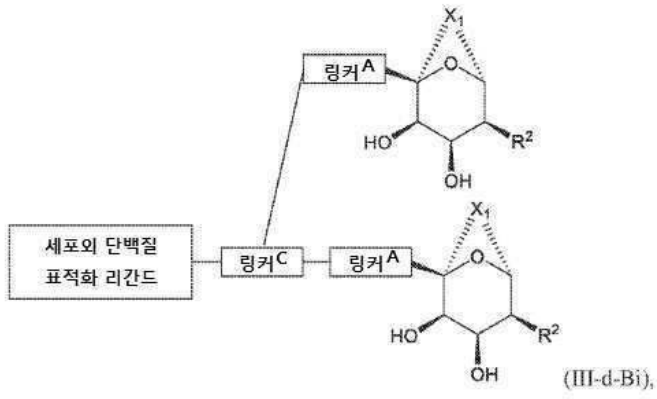
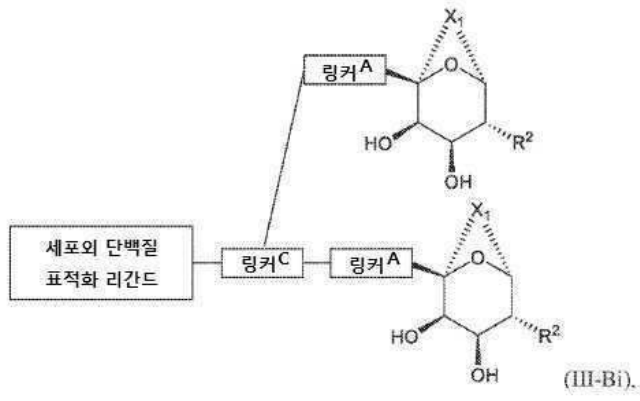
여기서 화합물은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

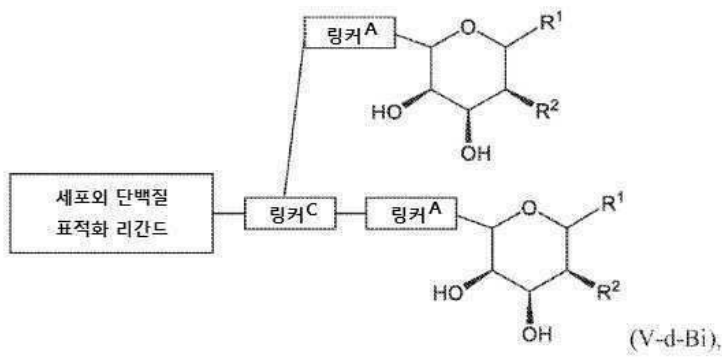
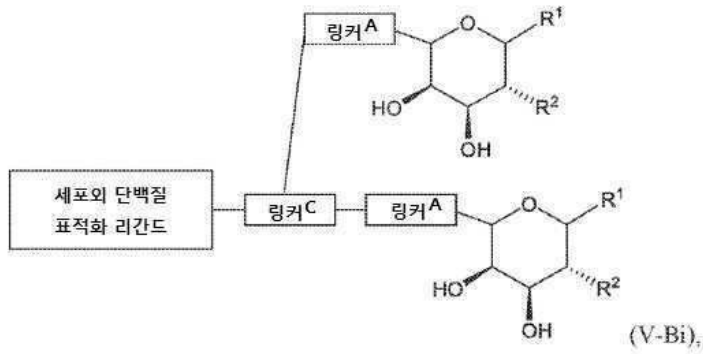
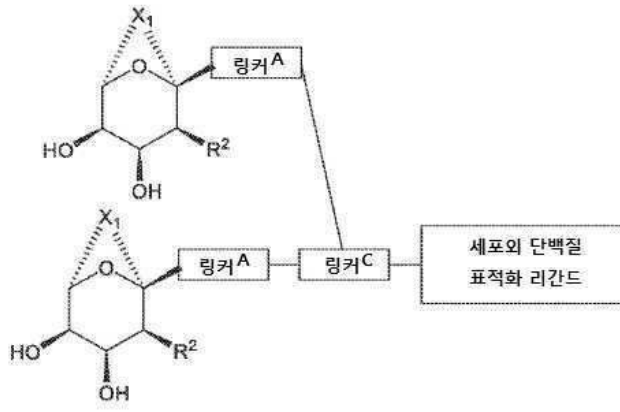


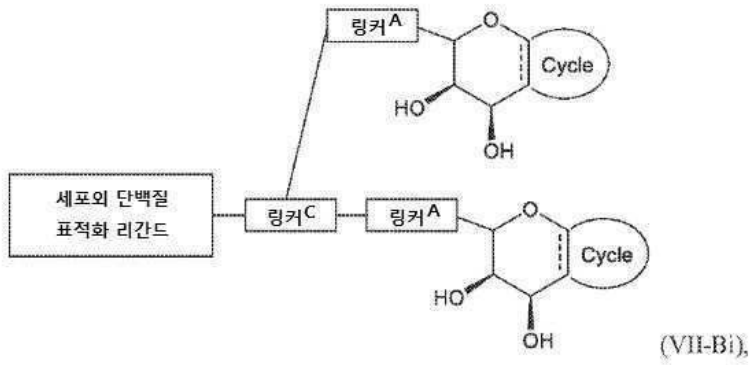
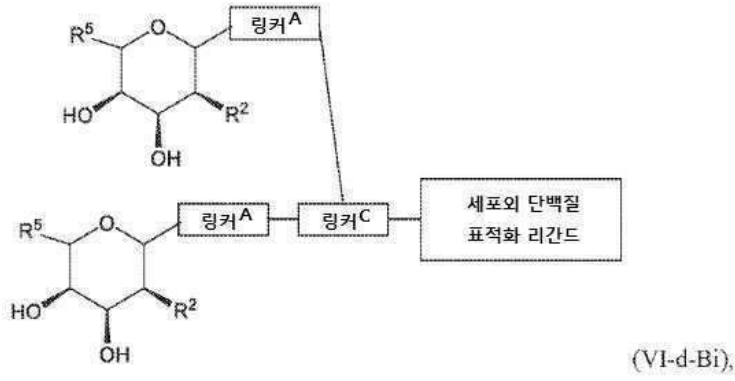
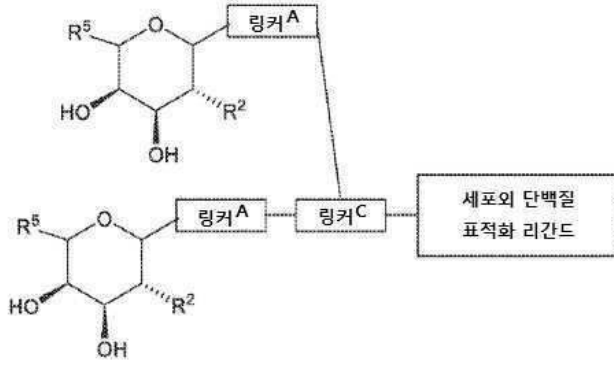


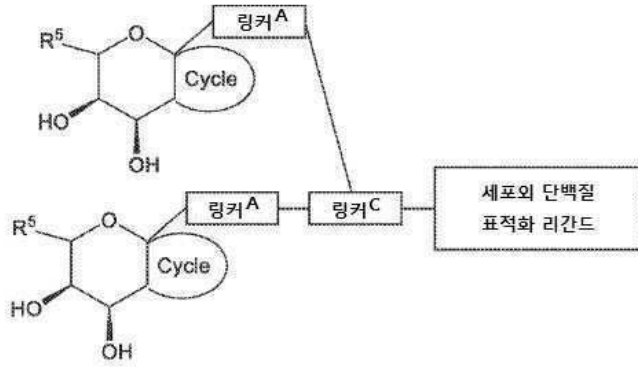




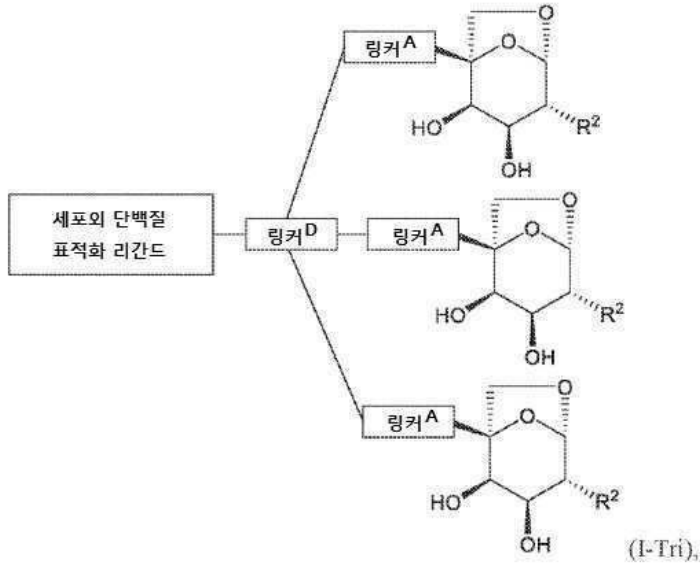




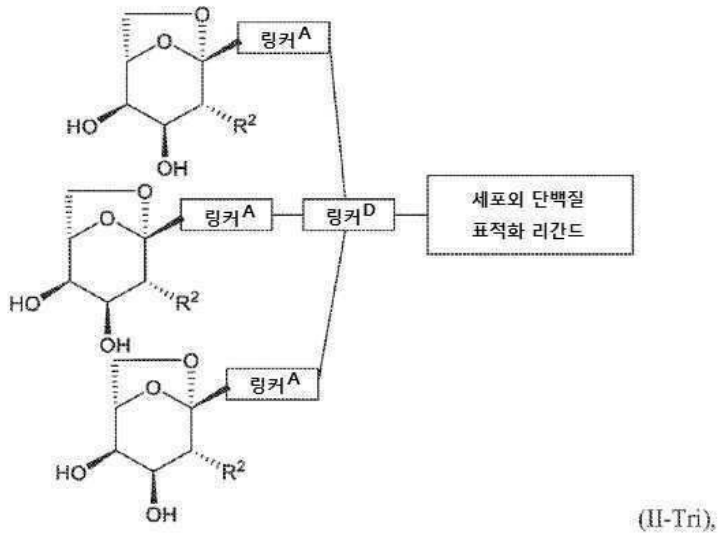
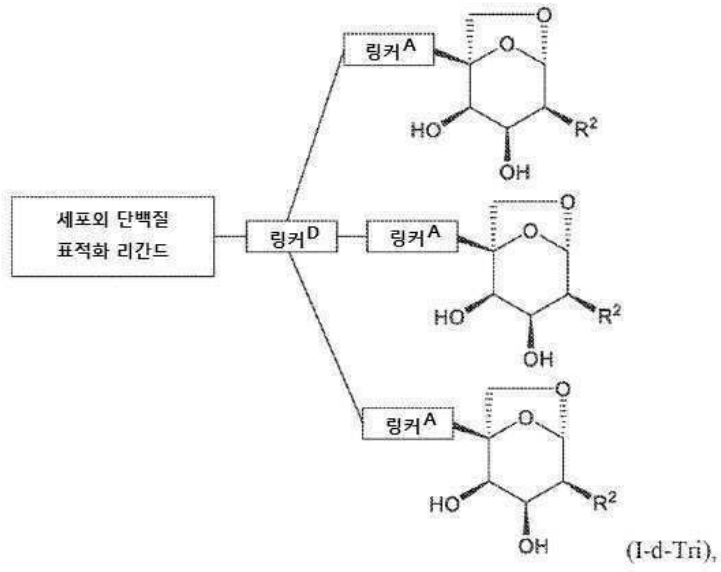


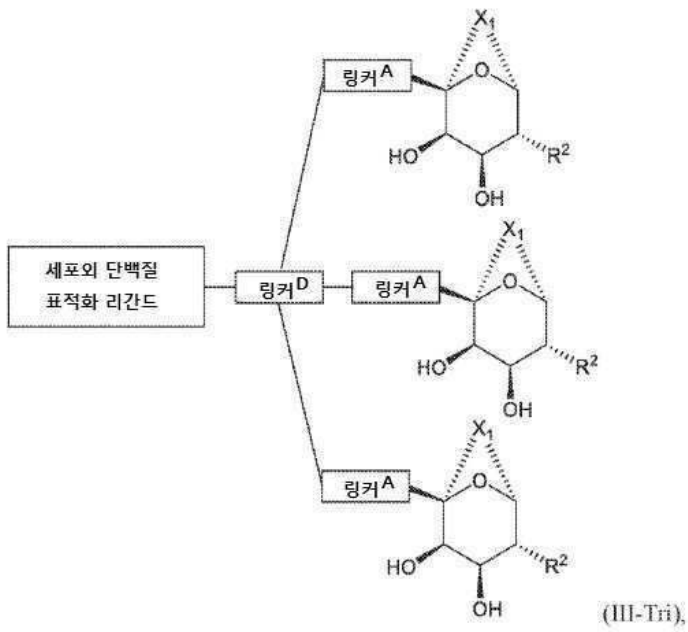
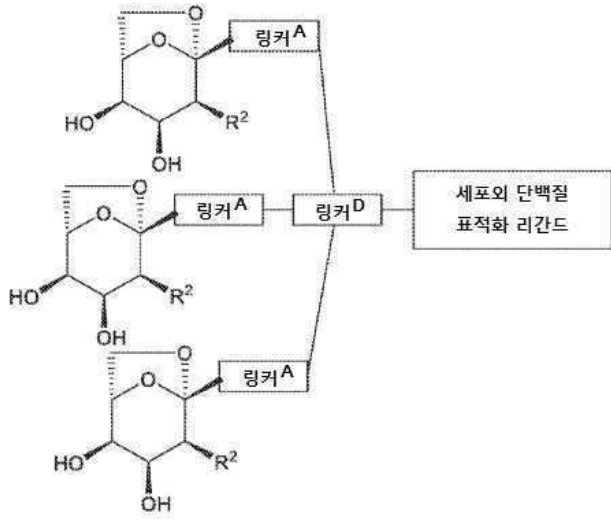


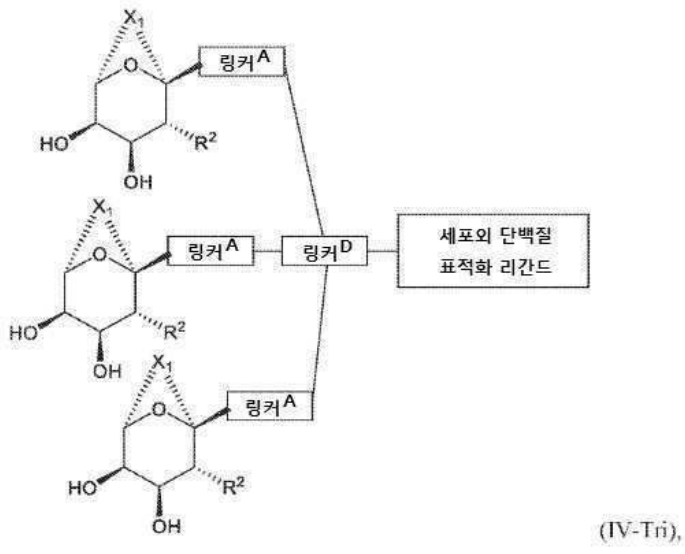
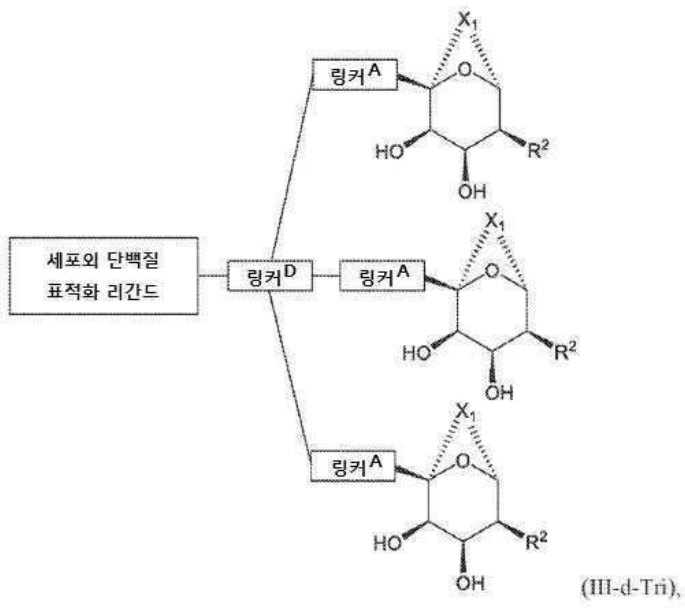
(VIII-Bi),

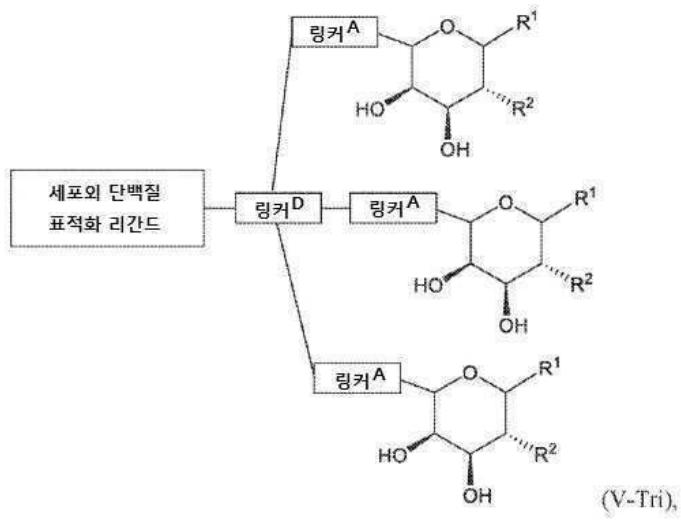
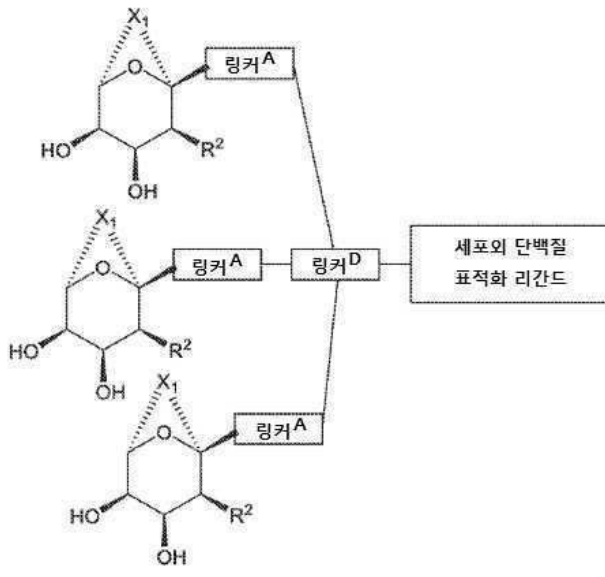


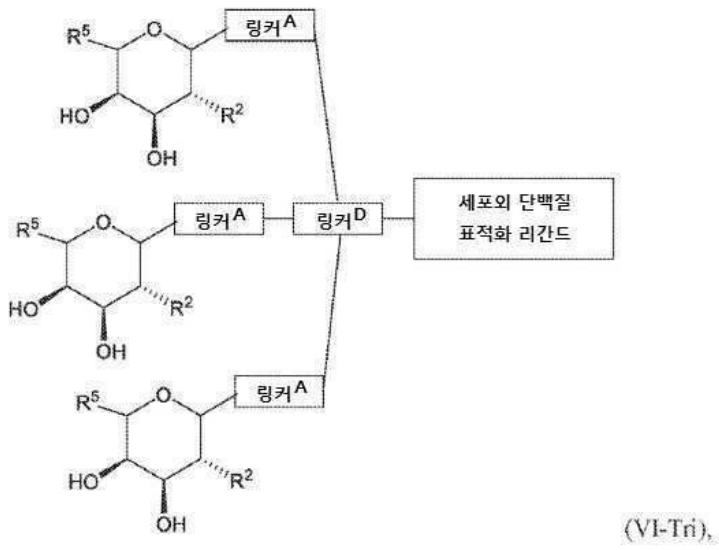
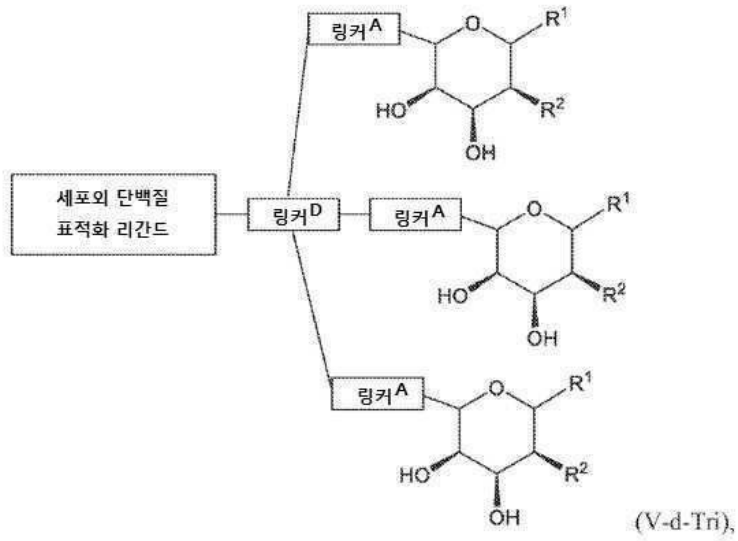
(I-Tri),

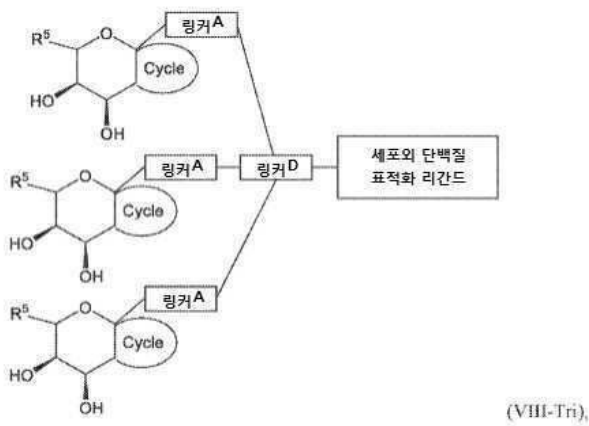
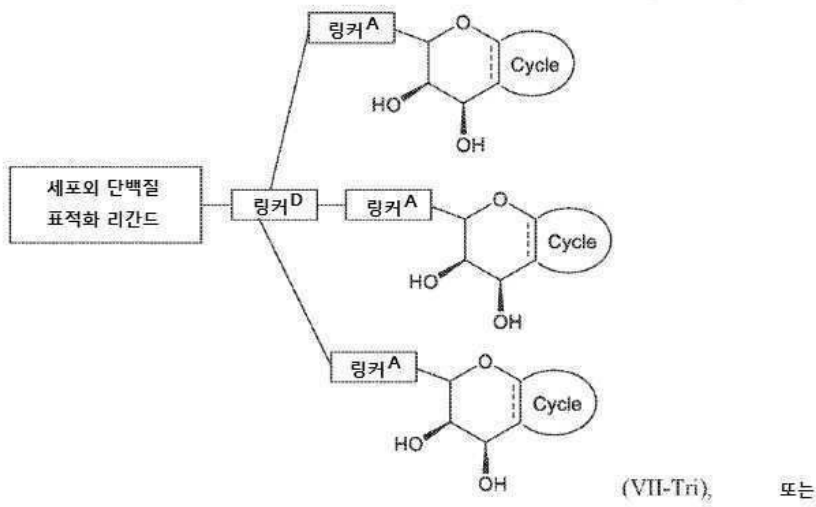
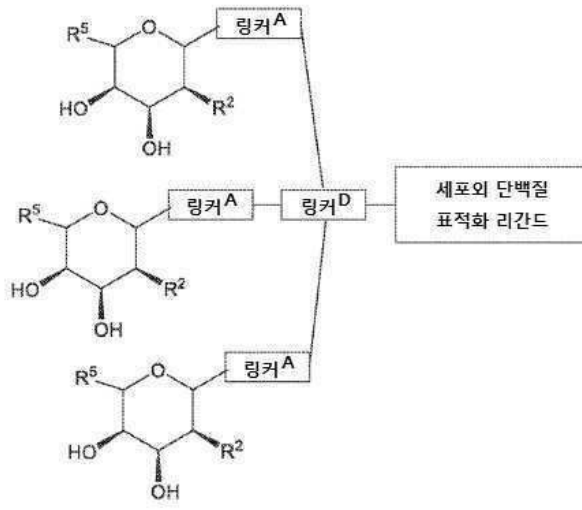












여기서:

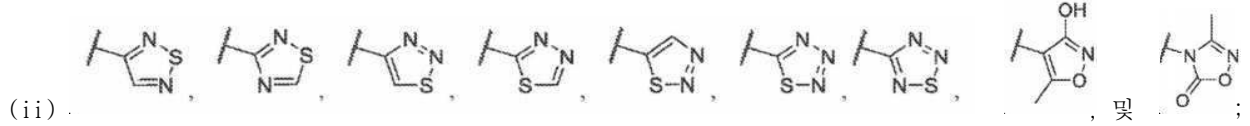
세포의 단백질 표적화 리간드는, 대상체에서 순환하는 MIF 또는 IgG에 각각 결합하는, MIF 또는 IgG 결합 모이 어티이고, 이들 각각은 질환 상태(state) 또는 병태(condition)와 관련되고 대상체(subject)의 간세포 또는 다른 세포의 작용에 의해 제거되어야 하고;

X^1 은 O, S, $N(R^6)$, 및 $C(R^4)(R^4)$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹이고, 여기서 X^1 이 1개의 그룹인 경우 X^1 은 O, S, $N(R^6)$, 또는 $C(R^4)(R^4)$ 이고, X^1 이 2개의 그룹인 경우 X^1 의 1개 이하의 그룹은 O, S, 또는 $N(R^6)$ 이

고, X^1 이 3, 4, 또는 5개의 그룹인 경우 X^1 의 2개 이하의 그룹은 O, S, 또는 $N(R^6)$ 이고;

R^2 는

(i) 아릴, 헤테로사이클, 및 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴(이러한 아릴, 헤테로사이클, 및 헤테로아릴 각각은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다);



(iii) $-NR^8-S(O)-R^3$, $-NR^8-C(S)-R^3$, $-NR^8-S(O)(NR^6)-R^3$, $-N=S(O)(R^3)_2$, $-NR^8C(O)NR^9S(O)_2R^3$, $-NR^8-S(O)_2-R^{10}$, 및 $-NR^8-C(NR^6)-R^3$ (이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다); 및

(iv) 수소, R^{10} , 알킬-C(O)- R^3 , -C(O)- R^3 , 알킬, 할로알킬, -OC(O) R^3 , 및 $-NR^8-C(O)R^{10}$ 으로부터 선택되고;

R^{10} 은 아릴, 알킬- $NR^8-C(O)-R^3$, 알킬-아릴, 1, 2, 또는 4개의 헤테로원자를 지닌 알킬-헤테로아릴, 알킬-시아노, 알킬- OR^6 , 알킬- NR^6R^8 , $NR^8-NR^6-C(O)R^3$, $NR^8-S(O)_2-R^3$, 알케닐, 알릴, 알킬닐, $-NR^6$ -알케닐, -O-알케닐, $-NR^6$ -알킬닐, $-NR^6$ -헤테로아릴, $-NR^6$ -아릴, -O-헤테로아릴, -O-아릴, 및 -O-알킬닐로부터 선택되고, 이러한 R^{10} 각각은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환되고;

R^1 및 R^5 는 수소, 헤테로알킬, C_0-C_6 알킬-시아노, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, F, Cl, Br, I, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 할로알콕시, -O-알케닐, -O-알킬닐, C_0-C_6 알킬- OR^6 , C_0-C_6 알킬- SR^6 , C_0-C_6 알킬- NR^6R^7 , C_0-C_6 알킬-C(O) R^3 , C_0-C_6 알킬-S(O) R^3 , C_0-C_6 알킬-C(S) R^3 , C_0-C_6 알킬-S(O) R^3 , C_0-C_6 알킬-N(R^8)-C(O) R^3 , C_0-C_6 알킬-N(R^8)-S(O) R^3 , C_0-C_6 알킬-N(R^8)-C(S) R^3 , C_0-C_6 알킬-N(R^8)-S(O) R^3 , C_0-C_6 알킬-O-C(O) R^3 , C_0-C_6 알킬-O-S(O) R^3 , C_0-C_6 알킬-O-C(S) R^3 , $-N=S(O)(R^3)_2$, C_0-C_6 알킬 N_3 , 및 C_0-C_6 알킬-O-S(O) R^3 로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환되고;

R^3 은 각각의 발생 시 수소, 알킬, 헤테로알킬, 할로알킬(예를 들면, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, 및 $-CF_2CF_3$), 아릴아릴, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, $-OR^8$, 및 $-NR^8R^9$ 로부터 독립적으로 선택되고;

R^4 는 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, C(O) R^3 , S(O) R^3 , C(S) R^3 , 및 S(O) R^3 으로부터 독립적으로 선택되고;

R^6 및 R^7 은 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -알킬- OR^8 , -알킬- NR^8R^9 , C(O) R^3 , S(O) R^3 , C(S) R^3 , 및 S(O) R^3 으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8 및 R^9 는 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되고;

Cycle은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 3 내지 8원의 융합된(fused) 사이클릭 그룹이고,

각각의 링커^A(Linker^A)는 결합이거나 ASGPR 리간드를 링커^B에 공유결합으로 연결시키는 모이어티(moiety)이고;

링커^B는 결합이거나 링커^A를 세포외 단백질 표적화 리간드(Extracellular Protein Targeting Ligand)에 공유결

함으로 연결시키는 모이어티이고;

링커^C는 각각의 링커^A를 세포의 단백질 표적화 리간드에 연결시키는 화학 그룹(chemical group)이고;

링커^D는 각각의 링커^A를 세포의 단백질 표적화 리간드에 연결시키는 화학 그룹이고;

여기서, R²가 -NR⁶-알케닐, -NR⁶-알키닐, -NR⁸-C(O)R¹⁰, -NR⁸-S(O)₂-알케닐, -NR⁸-S(O)₂-알키닐, -NR⁶-헤테로아릴,

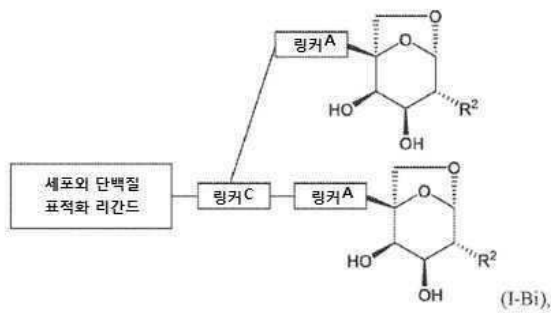
또는 -NR⁶-아릴인 경우, 세포의 단백질 표적화 리간드는 올리고뉴클레오타이드를 포함하지 않고;

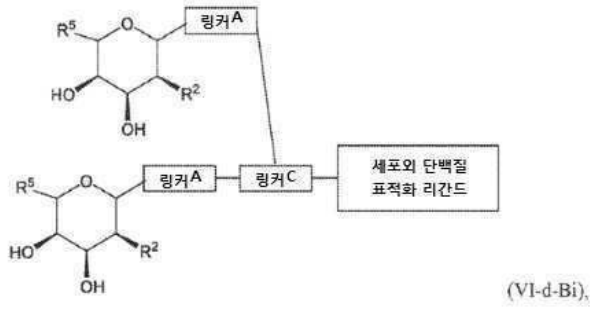
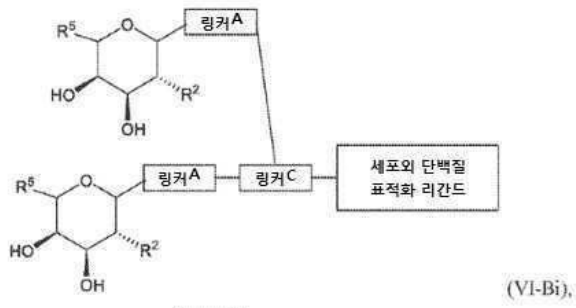
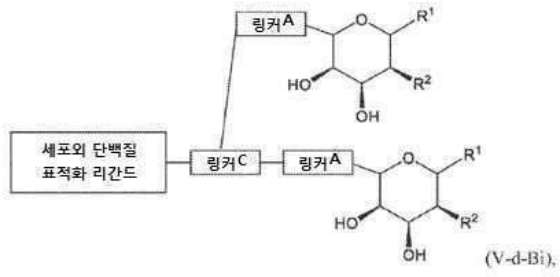
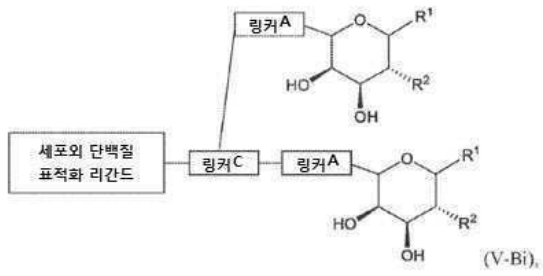
임의의 치환체는, 원자가에 의해 허용되는 것으로서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, -OR⁶, F, Cl, Br, I,

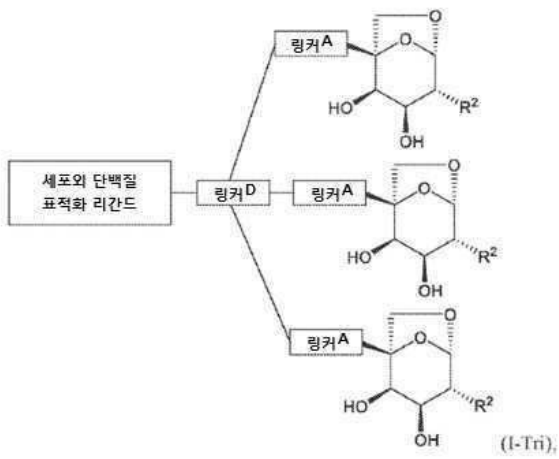
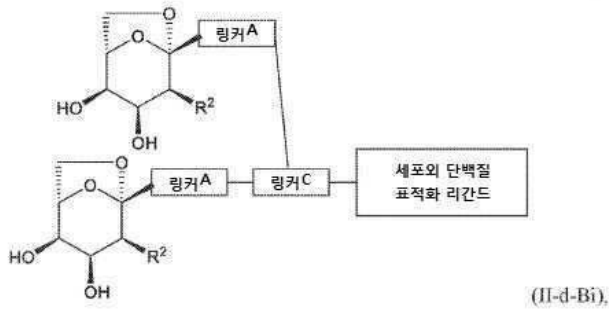
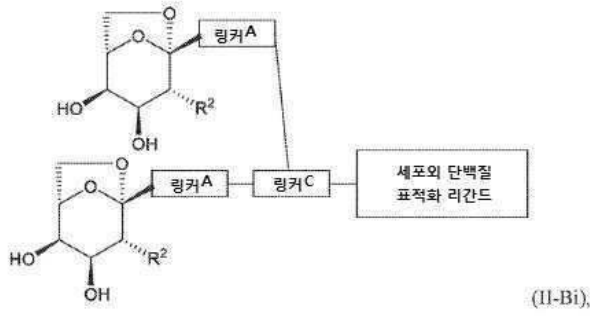
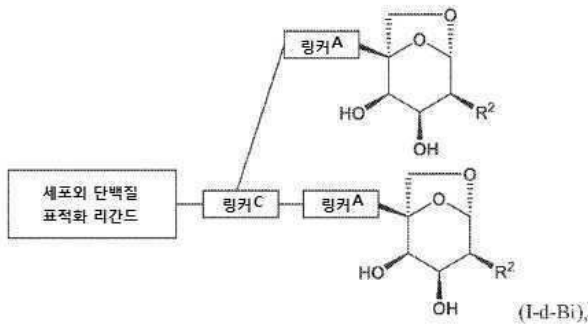
-NR^{6,7}, 헤테로알킬, 시아노, 니트로, C(O)R³, , 및 로부터 선택됨으로써 안정한 화합물을 생성한다.

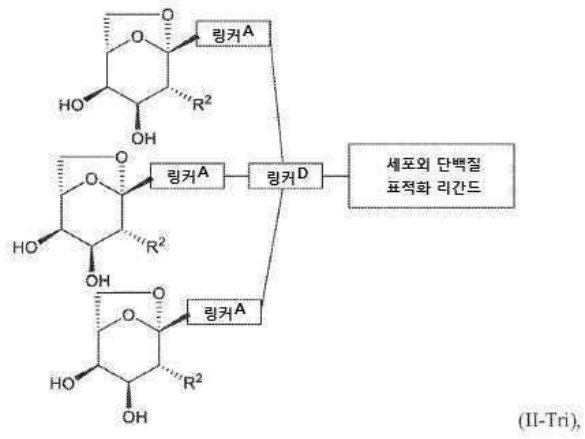
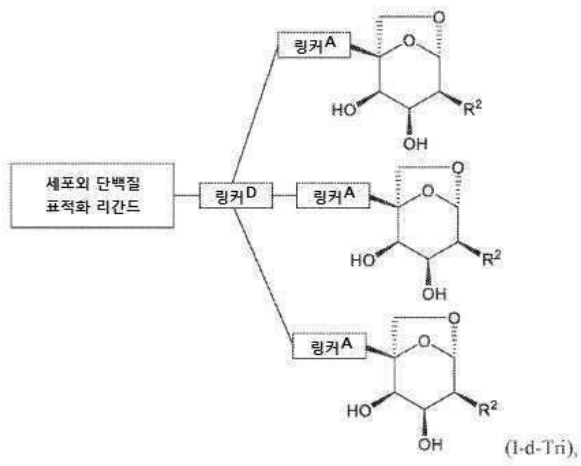
청구항 2

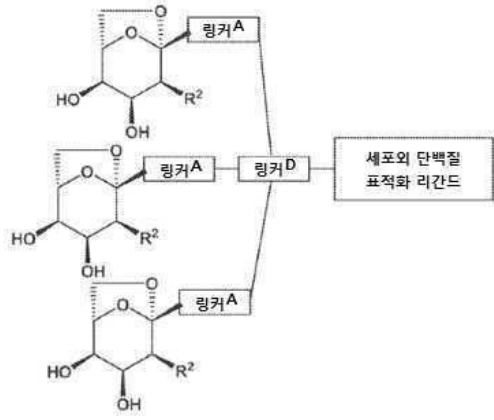
제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 이작용성 화합물:



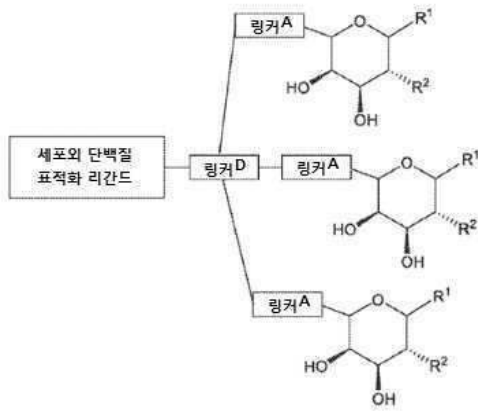




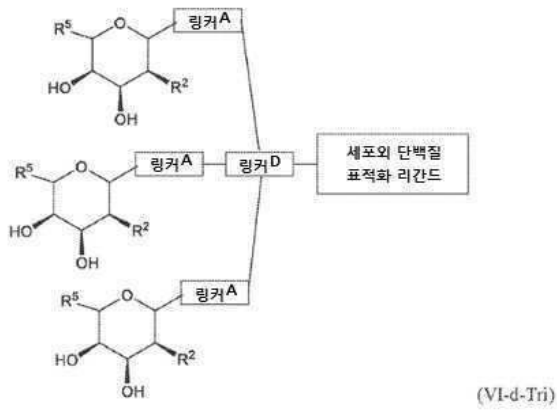
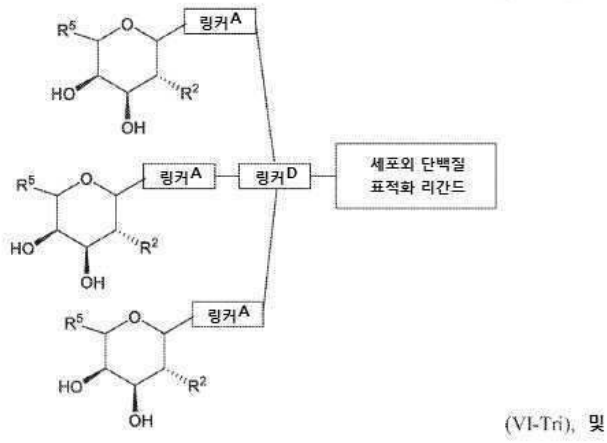
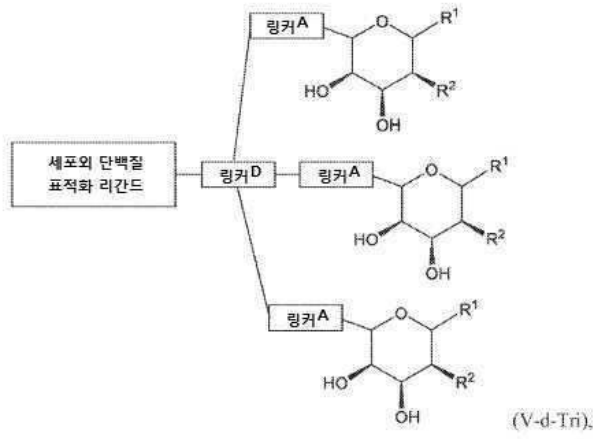




(II-d-Tri),

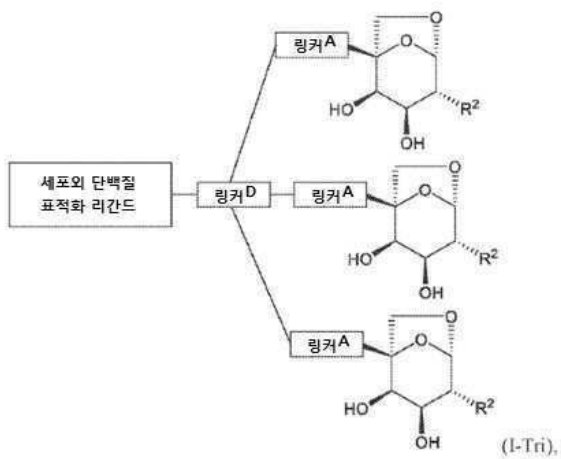
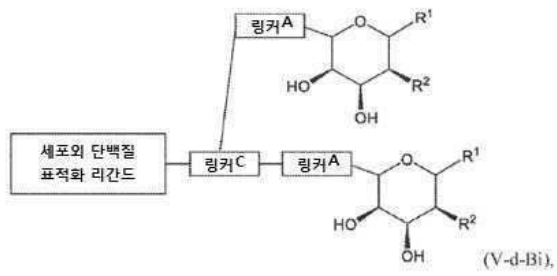
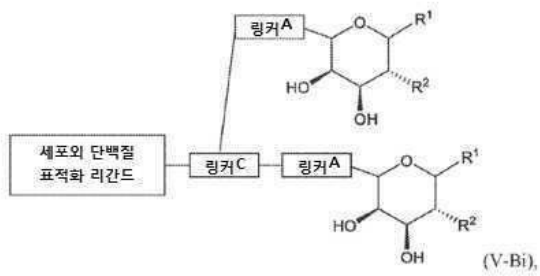
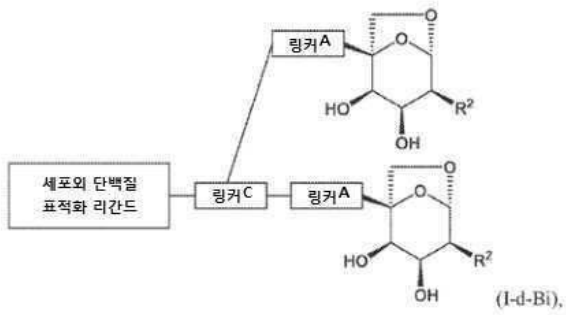
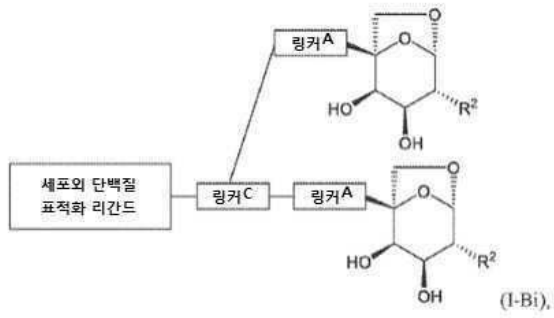


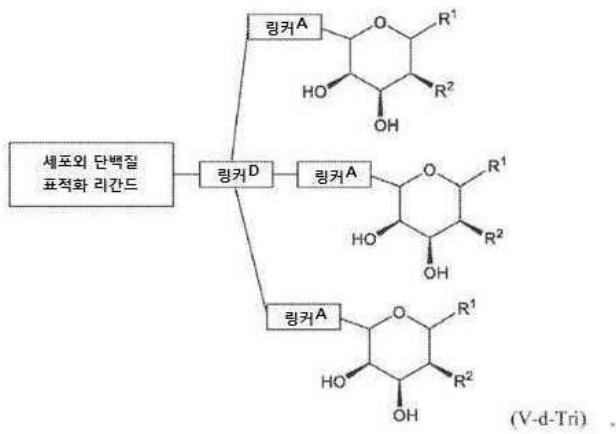
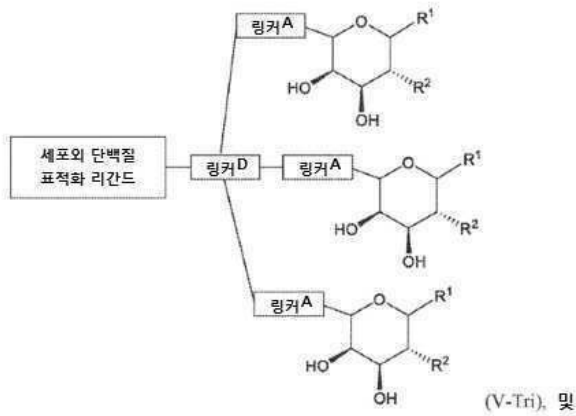
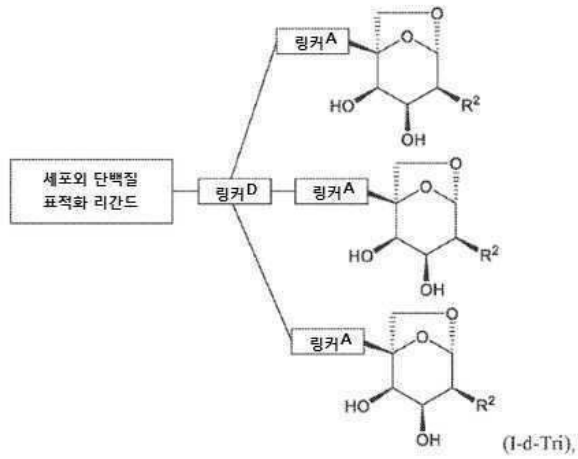
(V-Tri),



청구항 3

제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 이작용성 화합물:





청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 H인, 이작용성 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 R¹⁰인, 이작용성 화합물.

청구항 6

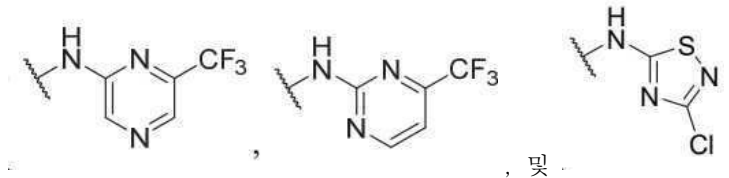
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰이 -NR⁶-헤테로아릴인, 이작용성 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 H인, 이작용성 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, -NR⁶-헤테로아릴이 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 이작용성 화합물:



청구항 9

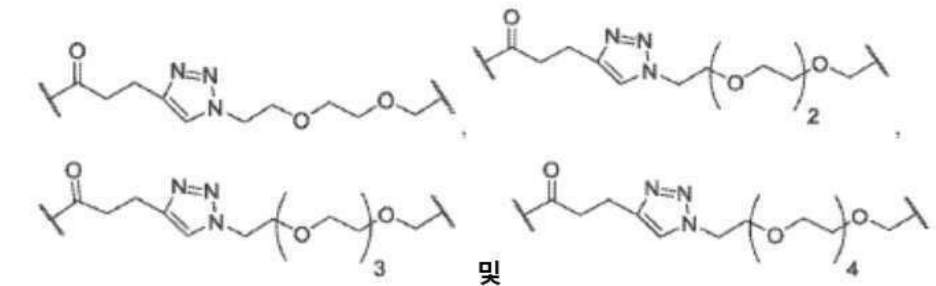
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 단백질 표적화 리간드가 MIF 결합 모이어티인, 이작용성 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 단백질 표적화 리간드가 IgG 결합 모이어티인, 이작용성 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 링커^A가 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 이작용성 화합물:



청구항 12

약제학적으로 허용되는 담체, 첨가제, 또는 부형제와 조합하여, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 이작용성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물로서, 임의로 환자 또는 대상체에서 암(cancer), 자가면역 질환(autoimmune disease), 또는 염증 질환(inflammatory disease)을 치료, 개선, 및/또는 방지하는 데 효과적이거나, 환자 또는 대상체에서 MIF 또는 IgG의 상향조절(upregulation)과 관련된 추가의 생물활성제(bioactive agent)를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 추가의 항암제가 에베롤리무스, 트라벡테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244(ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반데타빈, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 아우로라 키나제 억제제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, EGFR TK 억제제, IGFR-TK 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트-1 또는 2 억제제, 점착 키나제 억제제(focal adhesion kinase inhibitor), Map

키나제(mek) 억제제, VEGF 트랩 항체(trap antibody), 페메트렉세드, 에블로티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 놀라트렉세드, azd2171, 바타불린, 오파투무맙(Arzerra), 자놀리무맙, 에도테카린, 테트라드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고씨폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실레기타이드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디아브, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 겐시타빈, 독소루비신, 이리노테칸, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, ZK-304709, 셀리시크립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨 염, 헵타하이드레이트, 캄프토테신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 접합된 에스트로겐, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸설포닐피페라딘메틸)-인돌릴-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(Bu t) 6, Azgly 10]의 아세테이트 염(피로-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 아세테이트[C₅₉H₈₄N₁₆Oi₄ -(C₂H₄O₂)_x(여기서 x는 1 내지 2.4이다)], 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토텐린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 말록시펜, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에블로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 하이드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테이트이미드, 아른사크린, 아나글렐리드, L-아스파라기나제, 바실러스 감메테-구에린(Bacillus Calmette-Guerin; BCG) 백신, 블레오마이신, 부세렐린, 부셀판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 사이타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 겐시타빈, 글리벡, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-머캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 리톡시맙, 스트렙토소신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 무스타드, 우라실 무스타드, 에스트라무스틴, 알트레타미드, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 사이토신 아라비노시드, 6-머캅토피린, 데옥시코포르마이신, 갈시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스퀴알란, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맙, 테니류킨, 디프티톡스, 게피리닙, 보르테지밂, 파클리탁셀, 이리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 도세탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙, 에르비투스, 크레모포르-유리된 파클리탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 와르트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-펄그라스틴, 다르베포에틴, 에리트로포이에틴, 과립구 콜로니-자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맙, 과립구 대식구 콜로니-자극 인자, 히스트렐린, 폐길화된(pegylated) 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 폐길화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도미드, 겐투주맙, 하이드록시코르티손, 인터류킨-11, 텍스트라족산, 알렘투주맙, 모든-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리트구모맙 티옥세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맙, 아르세닉 트리옥사이드, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 사이클로스포린, 리포소말 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나제(Edwina-asparaginase), 스트론툼 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜하이드라민, 하이드록시진, 메토키롤로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그펄그라스틴, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파 및 다르베포에틴 알파, 베무라페닙, PD-L1 체크포인트 억제제(checkpoint inhibitor), PD1 체크포인트 억제제, 또는 CTLA-4 체크포인트 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 14

환자 또는 대상체에서 과도하게 순환하는 MIF 또는 IgG를 제거하는 방법으로서, 이러한 방법이 환자 또는 대상체에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

환자 또는 대상체에서 MIF 또는 IgG의 상향조절(upregulation)과 관련된 질환 상태 또는 병태를 치료, 개선, 및/또는 방지하는 방법으로서, 이러한 방법이 환자 또는 대상체에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 질환 상태 또는 병태가 암(cancer), 자가면역 질환(autoimmune disease), 또는 염증 질환(inflammatory disease)인, 방법.

청구항 17

환자 또는 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 염증 질환을 치료, 개선, 또는 방지하는 방법으로서, 이러한 방법이 대상체 또는 환자에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 15일자로 출원된, 미국 특허원 제17/695,259호에 대한 우선권을 주장하며, 이 출원은 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **연방정부 지원 연구에 관한 진술**

[0004] 본 발명은 국립보건원(National Institutes of Health)에서 수여한 GM067543하의 그리고 미국 육군 의료연구 및 물자 사령부(United States Army Medical Research and Material Command)에서 수여한 W81XWH-13-1-0062 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 가지고 있다.

[0005] **서열 목록**

[0006] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 형식으로 제출된 서열 목록을 포함하고 이의 전문은 본원에 참고로 포함된다. 2023년 3월 12일자에 생성된, 상기 ASCII 사본은 "47162-7240W02_Sequence_Listing.xml"으로 명명되어 있고 크기는 30.8킬로바이트(kilobite)이다.

배경 기술

[0007] MIF는 많은 질환의 발달 및 영구화(perpetuation)에 기여하는 전염증성의 다능성 사이토킨(proinflammatory pluripotent cytokine)이다. 이는 다른 것들 중에서, 죽상경화증(atherosclerosis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis; RA), 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus; SLE), 패혈증(sepsis), 염증성장 질환(inflammatory bowel disease; IBD)을 포함한다. 또한, MIF는 다른 것들 중에서, 결장 암(colon cancer), 전립선 암(prostate cancer), 유방 암(breast cancer), 폐 암(lung cancer), 자궁경부 암(cervical cancer) 및 선암종(adenocarcinoma)을 포함하는, 다양한 암(cancer)의 진행에 관여하는 것으로 밝혀졌다. 전-임상 모델에서, MIF의 억제제는 상기 언급한 질환에서 증상을 약화시키고 질환 진행을 지연시키는 것으로 밝혀졌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] MIF 및 IgG는 다수의 질환의 병리학적 공정에 유의적으로 기여한다. MIF 중화 항체 및 소 분자(small molecule) MIF 억제제가 개발되었고, 여기서 IgG는 자가면역(autoimmune) 및 다른 질환에서 상향조절(upregulate)되어 원

치않는 효과를 유발한다. MIF는 다양한 경로를 통해 작동하기 때문에, MIF 억제제는 때때로 약물 개발을 위한 챌린지(challenge)를 제기하는, 다수의 단백질-단백질 상호작용(protein-protein interaction; PPI)을 차단할 수 있도록 하는 데 요구된다. IgG의 경우에, 상향조절되어 자가면역 및/또는 다른 질환에 기여하는 IgG 분자의 제거는 때때로 질환 상태의 효과를 억제하고/하거나 완화시키는 데 유용하다. 따라서, MIF 또는 IgG가 분해될 수 있을 뿐만 아니라 억제될 수 있는 신규한 접근법은 이러한 곤란성을 극복할 수 있고 잠재적으로 보다 강력한 치료학적 반응을 제공할 수 있다. 이작용성 MIF 및 IgG 분해제(degrader)를 사용한 예비 결과에 의해 고무되어, 본 발명자는 이를 임상적으로 관련된 생체 내(*in vivo*) 모델에서 추가로 시험하여 이를 질환에서 MIF 또는 IgG를 표적화하는 치료제로 잠재적으로 개발하기로 결정하였다. 본 발명자는 또한 다른 목적인 순환하는 단백질을 ASGPr을 통해 분해에 대해 표적화(targeting)하기 위해 이러한 기본적인 이작용성 분자 전략(bifunctional molecule strategy)을 사용하려고 한다.

[0009] 따라서, MIF 및/또는 IgG를 제거할 수 있는 분자가 요구되고 있다. 본 게시내용은 이러한 요구에 초점을 맞추고 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 간단한 요약

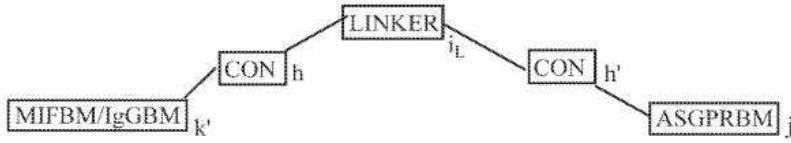
[0011] 일부 양태에서, 본 게시내용은 MIF 또는 IgG를 억제하고 제거하는 데 사용될 수 있는 이작용성 소 분자에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 게시내용은 많은 질병의 발달 및 영구화에 기여하는, MIF 또는 IgG의 선택적인 분해를 표적화하기 위해 일반적인 소 분자 전략을 확립하는 것을 목표로 한다. 일부 실시양태에서, 이작용성 분자는 IgG에 결합하는 리간드를 포함하는 IgG 결합 모티프(binding motif)의 MIF의 공지된 소 분자 리간드로부터 유래된 MIF 결합 모티프를 함유한다. 이러한 모이어티(moiety)는 본원에서 일반적으로 대식구 이주 억제 인자 결합 모이어티(macrophage migration inhibitory factor binding moiety; MIFBM) 또는 대안적으로, 면역글로불린 G 결합 모이어티(immunoglobulin G binding moiety; IgGBM)로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 이작용성 분자의 다른 끝(end)은 간세포(hepatocyte) 아시알로당단백질 수용체(asialoglycoprotein receptor; ASGPr)에 결합하는 모티프이고, 이는 3원(triantennary) N-아세틸갈락토스아민 또는 본원에 기술된 바와 같은 다른 모이어티이다. 본 명세서에서는 때때로 이러한 모이어티를 일반적으로 아시알로당단백질 수용체 결합 모이어티(asialoglycoprotein receptor binding moiety; ASGPRBM)로서 지칭한다. 일부 실시양태에 따른 이작용성 화합물을 제공하는 데 사용되는 모티프인, (MIFBM 또는 IgGBM) 및 (ASGPRBM)은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 조절가능한 길이를 지닌 본원에 기술된 바와 같은 다른 링커(linker) 또는 MIFBM 또는 IgGBM 및/또는 ASGPRBM에 링커를 연결시키는 하나 이상의 커넥터 분자(connector molecule)(들)를 임의로 함유하는, 본원에 기술된 바와 같은 다른 링커를 통해 공유결합으로 연결된다.

[0012] 일부 실시양태에서, 이작용성 화합물은 순환 시 MIF 또는 IgG에 선택적으로 결합하여 단백질 복합체(protein complex)를 형성한다. 이러한 단백질 복합체가 간을 통과하는 경우, 분자의 아시알로당단백질 수용체 결합 모이어티(asialoglycoprotein receptor binding moiety of the molecule; ASGPRBM), 예를 들면, 3원 N-아세틸갈락토스아민 또는 본원에 기술된 바와 같은 다른 모티프는 ASGPr를 통해 간세포의 라이소솜 내 경로(endolysosomal pathway)에 관여한다. 이러한 메카니즘의 결과로서, MIF 또는 IgG는 간세포에 의해 순환으로부터 제거됨으로서, 낮아진 수준의 MIF 또는 IgG를 생성하며, 그 결과 상응하는 질환 증상이 약화되고/되거나 본 발명의 화합물을 투여받은 환자 또는 대상체(subject)로부터 제거된다. 특정의 경우에, MIF는 실질적으로 감소되거나 제거되거나 촉망되는 IgG가 실질적으로 감소되어, 실질적으로 감소된 증상 또는 심지어 질환 상태(disease state) 또는 병태(condition)의 치유 또는 제거를 야기한다.

[0013] 본 게시내용에 따른 접근법은 선행 기술의 MIF 또는 IgG를 표적화하기 위한 전통적인 항체-기반 전략과 비교하여 본질적으로 유리하다. 본 게시내용의 소 분자 기반 접근법은 경구 생체이용률(oral bioavailability)의 결여, 저온 저장 요건, 면역원성, 및 높은 비용을 포함하는, 전통적인 항체-기반 전략의 한계를 극복한다.

[0014] 더욱이, MIF 또는 IgG는 단백질-수용체 상호작용을 역으로 차단함으로써 단순히 억제되기 보다는 간세포 내부에서의 분해에 의해 실질적으로 감소되거나 제거되므로 본 게시내용의 화합물 및 방법은 통상의 억제 접근법과 비교하여 보다 지속된 효과를 갖는 것으로 예측된다. 본 게시내용에 따른 이작용성 분자 작제물(construct)은 또한 상이한 질환 상태 및/또는 병태가 MIF 또는 IgG를 억제하고 분해함으로써 표적화될 수 있다는 의미에서 다재다능하다. 따라서, 이미 발견된 비-억제성 단백질 결합제(non-inhibitory protein binder)는 이러한 소 분자에서 잠재적으로 치료학적으로 유용할 수 있다.

[0015] 특정의 실시양태에서, 본 개시내용은 다음의 일반적인 화학 구조에 따른 환자 또는 대상체에서 질환 상태 또는 병태와 관련된 순환하는 단백질을 제거하는 데 유용한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성체, 용매화물 또는 다형체(polymorph)에 관한 것이다:



[0016] 여기서

[0017] [MIFBM/IgGBM]은 질환 상태 및/또는 병태와 관련되고 순환하는 단백질에서 간세포의 작용에 의해 제거되어야 하는, 순환하는 MIF 또는 IgG에 각각 결합하는 MIF 또는 IgG 결합 모이어티이고(일부 실시양태에서, 화합물은 혈장 내에서 MIF 또는 IgG에 선택적으로 결합한다);

[0018] [ASGPRBM]은 예를 들면, 환자 또는 대상체에서, 간 세포의 표면에 존재하는 아시알로당단백질 수용체를 통해 간 세포에 결합하는 결합 모이어티이고;

[0019] 각각의 [CON]은, 존재하는 경우, [MIFBM/IgGBM] 또는 [ASGPRBM]에 직접 연결하거나 [LINKER]를 [MIFBM/IgGBM] 또는 [ASGPRBM]에 연결하는 임의의 커넥터 화학적 모이어티이고;

[0020] [LINKER]는 원자가가 1 내지 15의 범위, 예를 들면, 1 내지 10의 범위, 1 내지 5의 범위 또는 1, 2 또는 3인 화학적 모이어티이고, 이는 임의로 [CON], 예를 들면, [MULTICON] 그룹을 통해 하나 이상의 [ASGPRM] 및/또는 [MIFBM/IgGBM] 그룹에 공유결합으로 부착(covalently attach)하고, 여기서 상기 [LINKER]는 임의로 자체적으로 하나 이상의 [CON] 또는 [MULTICON] 그룹(들)을 함유하고;

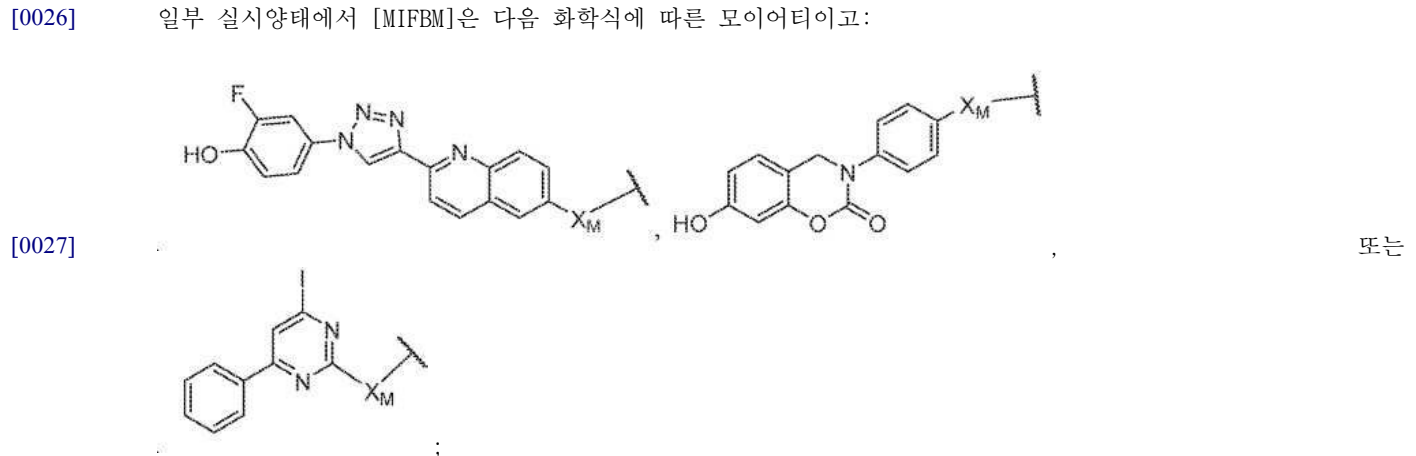
[0021] k' 는 1 내지 15의 범위, 예를 들면, 1 내지 10의 범위, 1 내지 5의 범위, 1 내지 3의 범위 또는 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0022] j' 는 1 내지 15의 범위, 예를 들면, 1 내지 10의 범위, 1 내지 5의 범위, 1 내지 3의 범위 또는 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0023] h 및 h' 는 각각 독립적으로 0 내지 15의 범위, 예를 들면, 1 내지 15의 범위, 1 내지 10의 범위, 1 내지 5의 범위, 1 내지 3의 범위 또는 1, 2 또는 3의 정수이고, 임의로 h 및/또는 h' 는 적어도 1이고;

[0024] i_L 은 0 내지 15의 범위, 예를 들면, 1 내지 15의 범위, 1 내지 10의 범위, 1 내지 5의 범위, 1 내지 3의 범위, 또는 1, 2 또는 3의 정수이고, 임의로 i_L 은 1 내지 5의 범위 또는 1, 2 또는 3의 정수이고, 단 h , h' 및 i_L 중 적어도 하나는 적어도 1이다.

[0025] 일부 실시양태에서 [MIFBM]은 다음 화학식에 따른 모이어티이고:



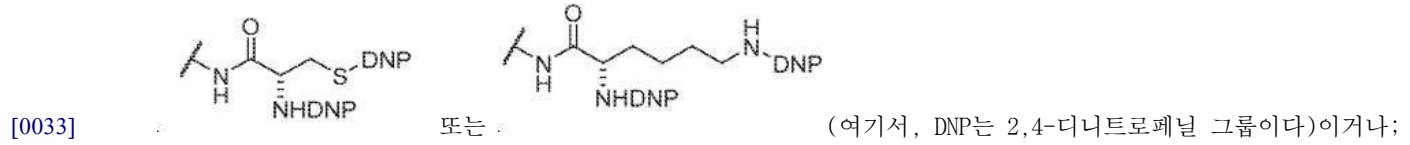
[0028] 여기서,

[0029] X_M 은 $-(CH_2)_{1M}$, $-O-(CH_2)_{1M}$, $S-(CH_2)_{1M}$, $NR_M-(CH_2)_{1M}$, $C(O)-(CH_2)_{1M}$, 1 내지 8개, 예를 들면, 1 내지 4개의 에틸렌 글리콜 잔기를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol; PEG) 그룹 또는 $-C(O)(CH_2)_{1M}NR_M$ 그룹이고;

[0030] R_{11} 은 H이거나 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬 그룹이고;

[0031] IM은 0 내지 6, 예를 들면, 1, 2, 3 또는 4, 예를 들면, 1이다.

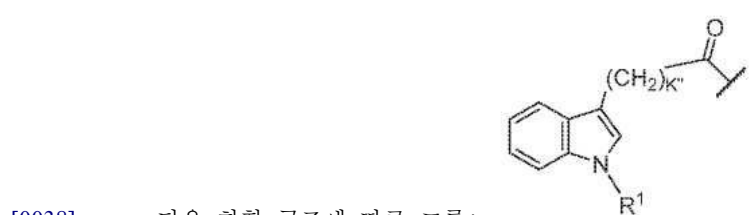
[0032] 일부 실시양태에서, [IgGMB]은 다음 화학 구조에 따른 그룹:



[0035] (여기서, Y' 는 H 또는 NO_2 이고;

[0036] X 는 O, CH_2 , NR^1 , $S(O)$, $S(O)_2$, $-S(O)_2O$, $-OS(O)_2$, 또는 $OS(O)_2O$ 이고;

[0037] R^1 은 H, C_1-C_3 알킬 그룹, 또는 $-C(O)(C_1-C_3)$ 그룹이다)이거나;



[0039] (여기서,

[0040] R^1 은 상기와 동일하고;

[0041] K'' 는 1 내지 5(예를 들면, 3 내지 5, 예를 들면, 4)이다)이거나, 또는



[0043] (여기서,

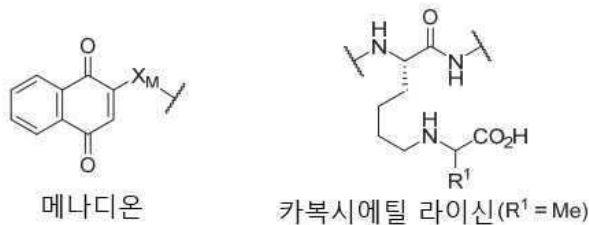
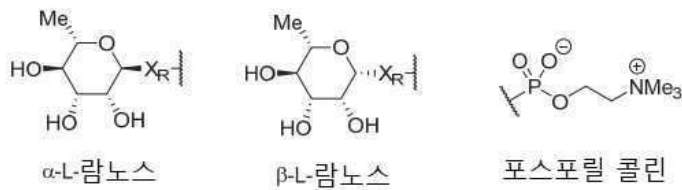
[0044] X' 는 CH_2 , O, $N-R^{1'}$, 또는 S이고;

[0045] $R^{1'}$ 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0046] Z 는 결합, 단당류, 이당류, 올리고당류, 예를 들면, 알도스 및 케톤을 포함하는 단당류, 및 본원에 기술된 이당류를 포함하는 이당류로부터 선택된 당 그룹이다. 단당류 알도스는 단당류, 예를 들면, 알도트리오스(다른 것들 중에서 D-글리세르알데하이드), 알도테트로스(다른 것들 중에서 D-에리트로스 및 D-트레오스), 알도펜토스(다른 것들 중에서 D-리보스, D-아라비노스, D-크실로스, D-릭소스), 알도헥소스(다른 것들 중에서 D-알로스, D-알트로스, D-글루코스, D-만노스, D-갈로스, D-이도스, D-갈락토스 및 D-탈로스)를 포함하고 단당류 케토스는 단당류, 예를 들면, 케토티리오스(다른 것들 중에서 디하이드록시아세톤), 케토테트로스(다른 것들 중에서 D-에리트

룰로스), 케토펜토스(다른 것들 중에서 D-리불로스 및 D-크실룰로스), 케토희소스(다른 것들 중에서 D-프시코, D-프럭토스, D-소르보스, D-타가토스), 아미노당, 예를 들면, 다른 것들 중에서 갈락토스아민, 시알산, N-아세틸글루코사민 및 설펜포당, 예를 들면, 다른 것들 중에서 설펜포키노보스를 포함한다. 본 개시내용에서 용도가 발견된 예시적인 이당류는 다른 것들 중에서 슈크로스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스를 가질 수 있다), 락토스(이는 임의로 N-아세틸화된 갈락토스 및/또는 글루코스를 가질 수 있다), 말토스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 트레할로스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 셀로비오스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 코지비오스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 니게로스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 이소말토스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), β , β -트레할로스((이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 소포로스((이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 라미나리보스((이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 겐티오비오스((이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 투라노스((이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 말톨로스((이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 팔라티노스((이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 겐티오빌부오스((이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 중 1개 또는 둘 다를 가질 수 있다), 만노비오스, 펠리비오스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기 및/또는 갈락토스 잔기를 가질 수 있다), 펠리비올로스(이는 임의로 N-아세틸화된 갈락토스 잔기를 가질 수 있다), 루티노스(이는 임의로 N-아세틸화된 글루코스 잔기를 가질 수 있다), 루티놀로스 및 크실로비오스를 포함한다.

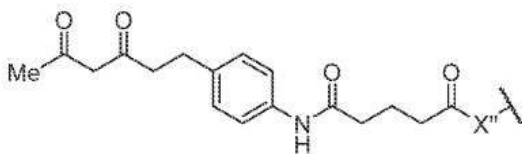
[0047] 일부 실시양태에서 [IgGBM]은 다음 화학 구조:



(여기서 X_R 은 O, S 또는 NR^1 이고; X_M 은 O, NR^1

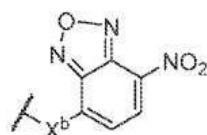
또는 S이고, R^1 은 H 또는 C_1 - C_3 알킬 그룹이다)에 따른 그룹이다.

[0048] 일부 실시양태에서 [IgGBM]은 다음 화학 구조에 따른 그룹:



[0049] .
 [0050] (여기서,

[0051] X'' 는 O, CH_2 , NR^1 , S이고;

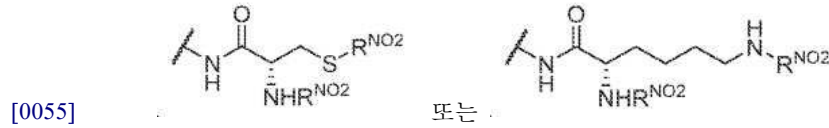


[0052] R^1 은 H, C_1 - C_3 알킬 그룹 또는 $-C(O)(C_1-C_3)$ 그룹; 또는 . (여기서, X^b 는 결합, O, CH_2 또는 NR^1

또는 S이고;

[0053] R¹은 상기와 동일하다)이거나;

[0054] 다음 화학 구조에 따른 그룹:

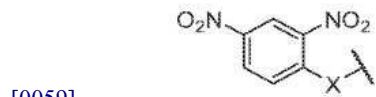


[0056] (여기서

[0057] R^{NO2}는 CH₂, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂, 또는 OS(O)₂O를 통해 임의의 연결된 디니트로페닐 그룹이다)이거나;

또는

[0058] 다음 화학 구조에 따른 디니트로페닐 그룹:

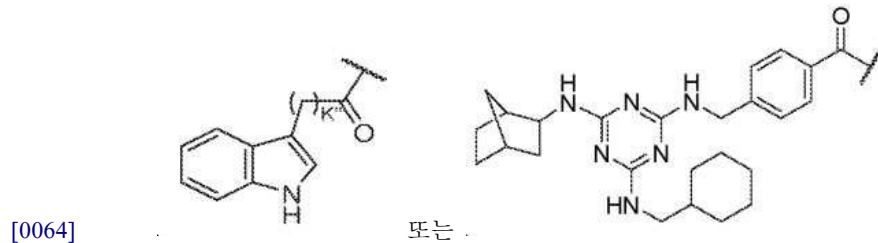


[0060] (여기서,

[0061] X는 O, CH₂, NR¹, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂, 또는 OS(O)₂O이고;

[0062] R¹은 H, C₁-C₃ 알킬 그룹, 또는 -C(O)(C₁-C₃) 그룹이다)이다.

[0063] 일부 실시양태에서 [IgGBM]은 다음 화학 구조에 따른 그룹:



[0065] (여기서,

[0066] K'는 1 내지 4(예를 들면, 2 내지 3, 예를 들면 3)이다), 또는

[0067] 아민 그룹에서 C₁-C₃ 알킬 그룹으로 임의의 치환된 1급 또는 2급 알킬 아민 그룹과 같은, 아민 그룹을 통해 [CON] 그룹, [LINKER] 그룹 또는 [ASGPRBM] 그룹에 공유결합으로 부착된 본원의 도 67에 제시된 화학 구조에 따른 그룹이다.

[0068] 일부 실시양태에서 [IgGBM]은 다음 서열에 따른 펩타이드이다(인용된 모든 참고문헌은 본원에 참고로 포함된다):

[0069] PAM (Fassina, et al., *J. Mol. Recognit.* 1996, 9, 564-569);

[0070] D-PAM (Verdolviva, et al., *J. Immunol. Methods*, 2002, 271, 77-88);

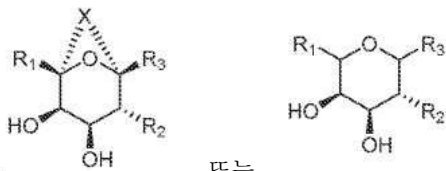
[0071] D-PAM-Φ (Dinon, et al. *J. Mol. Recognit.* 2011, 24, 1087-1094);

[0072] TWKTSRISIF (Krook, et al., *J. Immunol. Methods* 1998, 221, 151-157) 서열 번호: 1;

[0073] FGRLVSSIRY (Krook, et al., *J. Immunol. Methods* 1998, 221, 151-157) 서열 번호: 2;

[0074] Fc-III (DeLano, et al., *Science* 2000, 287, 1279-1283);

- [0075] FcBP-1 (Kang, et al., *J. Chromatogr. A* 2016, 1466, 105-112);
- [0076] FcBP-2 (Dias, et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2726-2732);
- [0077] Fc-III-4c (Gong, et al., *Bioconjug. Chem.* 2016, 27, 1569-1573);
- [0078] EPIHRSTLTALL (Ehrlich, et al., *J. Biochem. Biophys. Method* 2001, 49, 443-454) 서열 번호: 3;
- [0079] APAR (Camperi, et al., *Biotechnol. Lett.* 2003, 25, 1545-1548) 서열 번호: 4;
- [0080] FcRM (Fc 수용체 모사체(Receptor Mimetic), Verdoliva, et al., *ChemBioChem* 2005, 6, 1242-1253);
- [0081] HWRGWV (Yang, et al., *J. Peptide Res.* 2006, 66, 110-137) 서열 번호: 5;
- [0082] HYFKFD (Yang, et al., *J. Chromatogr. A* 2009, 1216, 910-918) 서열 번호: 6;
- [0083] HFRRHL (Menegatti, et al., *J. Chromatogr. A* 2016, 1445, 93-104) 서열 번호: 7;
- [0084] HWCitGWV (Menegatti, et al., *J. Chromatogr. A* 2016, 1445, 93-104) 서열 번호: 8;
- [0085] D2AAG (작은 합성 펩타이드 리간드, Lund, et al., *J. Chromatogr. A* 2012, 1225, 158-167);
- [0086] DAAG (작은 합성 펩타이드 리간드, Lund, et al., *J. Chromatogr. A* 2012, 1225, 158-167);
- [0087] 사이클로[(N-Ac)S(A)-RWHYFK-Lact-E] (Menegatti, et al., *Anal. Chem.* 2013, 85, 9229-9237) (서열 번호: 9-Lact-E);
- [0088] 사이클로[(N-Ac)-Dap(A)-RWHYFK-Lact-E] (Menegatti, et al., *Anal. Chem.* 2013, 85, 9229-9237) (서열 번호: 10-Lact-E);
- [0089] 사이클로[Link-M-WFRHYK] (Menegatti, et al., *Biotechnol. Bioeng.* 2013, 110, 857-870) 서열 번호: 11;
- [0090] NKFRGKYK (Sugita, et al., *Biochem. Eng. J.* 2013, 79, 33-40) 서열 번호: 12;
- [0091] NARKFYKG (Sugita, et al., *Biochem. Eng. J.* 2013, 79, 33-40) 서열 번호: 13;
- [0092] FYWHCLDE (Zhao, et al., *Biochem. Eng. J.* 2014, 88, 1-11) 서열 번호: 14;
- [0093] FYCHWALE (Zhao, et al., *J. Chromatogr. A* 2014, 1355, 107-114) 서열 번호: 15;
- [0094] FYCHTIDE (Zhao, et al., *J. Chromatogr. A* 2014, 1359, 100-111) 서열 번호: 16;
- [0095] Dual 1/3 (Zhao, et al., *J. Chromatogr. A* 2014, 1369, 64-72);
- [0096] RRGW (Tsai, et al., *Anal. Chem.* 2014, 86, 2931-2938) 서열 번호: 17;
- [0097] KHRFNKD (Yoo and Choi, *BioChip J.* 2015, 10, 88-94) 서열 번호: 18.
- [0098] 일부 실시양태에서 [ASGPRBM]은 다음 화학 구조에 따른 그룹이다:

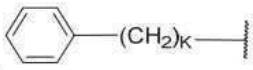


- [0099] ...
- [0100] 여기서,
- [0101] X는 길이가 1 내지 4개의 원자이고 O, S, N(R^{N1}) 또는 C(R^{N1})(R^{N1}) 그룹을 포함함으로써,
- [0102] X가 길이가 1개의 원자인 경우, X는 O, S, N(R^{N1}) 또는 C(R^{N1})(R^{N1})이거나,
- [0103] X가 길이가 2개 원자인 경우, X의 1개 이하의 원자는 O, S 또는 N(R^{N1})이거나,
- [0104] X가 길이가 3 또는 4개 원자인 경우, X의 2개 이하의 원자는 O, S 또는 N(R^{N1})이고;

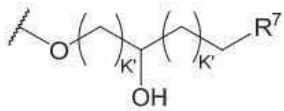
[0105] 여기서 R^{N1} 은 H, 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬 그룹(일부 실시양태에서, R^{N1} 은 H 또는 메틸이다)이고;

[0106] R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로 H, $-(CH_2)_kOH$, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, $-(CH_2)_kOC_1-C_4$ 알킬, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, $-C_1-C_4$ 알킬,

[0107] $-(CH_2)_k$ 비닐, $O-(CH_2)_k$ 비닐, $-(CH_2)_k$ 알킬닐, $-(CH_2)_kCOOH$, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 $-(CH_2)_kC(O)O-C_1-C_4$ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 $O-C(O)-C_1-C_4$ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 $-C(O)-C_1-C_4$ 알킬이거나, 또는

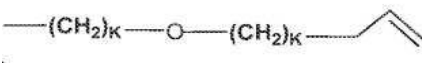
[0108] R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로  그룹(이는 3개 이하(예를 들면, 1개)의 할로 그룹(예를 들면, F), 이들 각각이 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된, C_1-C_4 알킬 그룹, 또는 이들 알킬 그룹 각각이 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1개 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 $O-C_1-C_4$ 알킬 그룹으로 임의 치환되고, K는 독립적으로 0 내지 4의 정수(예를 들면, 0, 1, 2, 3 또는 4)이다)이거나, 또는

[0109] R_1 및 R_3 은 각각 독립적으로 다음 화학 구조에 따른 그룹:

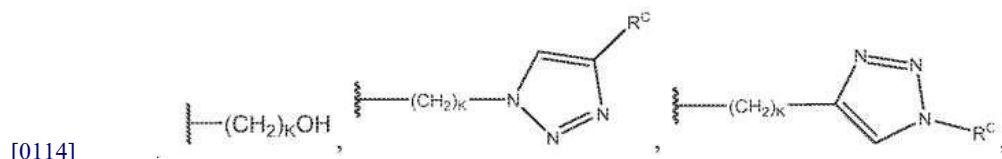


[0110] ...

[0111] (여기서 R^7 은 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 $O-C_1-C_4$ 알킬이거나; 또는

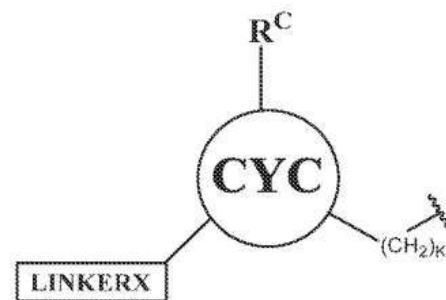
[0112] R^7 은 $-NR^{N3}R^{N4}$ 그룹 또는  이다)이거나; 또는

[0113] R_1 및 R_3 은 각각 독립적으로 다음 구조에 따른 그룹이고:



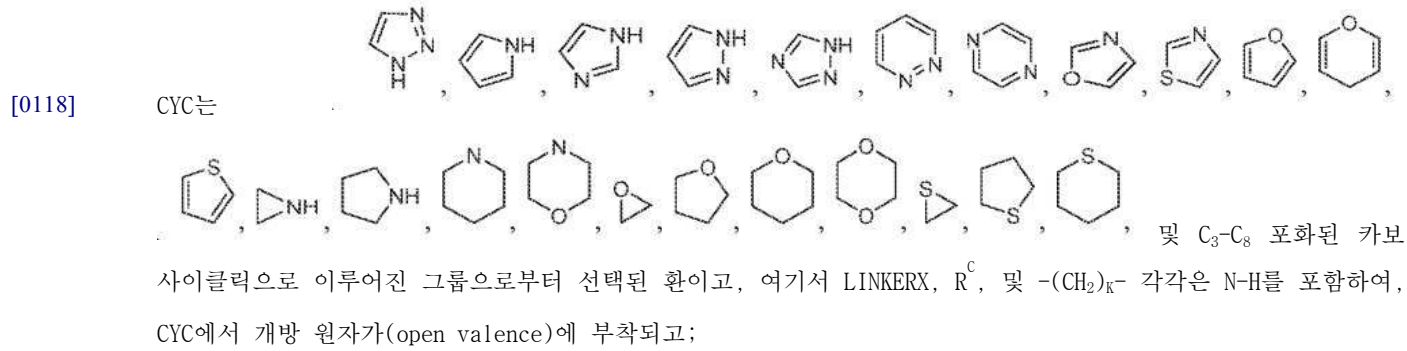
[0115]  또는

The structure shows a LINKERX group connected to a triple bond, which is further connected to another LINKERX group, which is then connected to a $-(CH_2)_k$ chain.

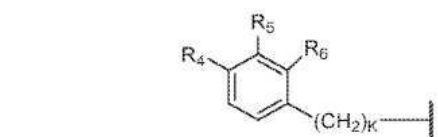
[0116]  그룹,

The structure shows a central circle labeled 'CYC'. At the top position, there is an R^C group. At the bottom right position, there is a $-(CH_2)_k$ chain. At the bottom left position, there is a LINKERX group.

[0117] 여기서,



[0119] R^C는 부재하거나, H, 1 내지 3개의 할로(예를 들면, F) 그룹 또는 1 내지 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₄ 알킬, 또는 다음 구조에 따른 그룹:

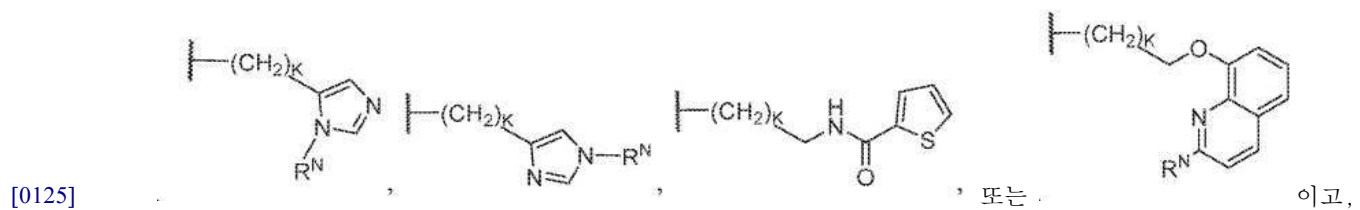


[0121] (여기서,

[0122] R₄, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로, H, 할로(F, Cl, Br, I), CN, NR^{N1}R^{N2},

[0123] -(CH₂)_kOH, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, I) 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kOC₁₋₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, I) 그룹으로 임의 치환된, C₁-C₃ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -O-C₁-C₃-알킬, -(CH₂)_kCOOH, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kC(O)O-C₁₋₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, O-C(O)-C₁₋₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -C(O)-C₁₋₄ 알킬이다)이거나, 또는

[0124] R^C는



[0126] 여기서,

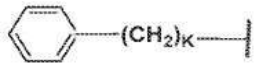
[0127] R^N, R^{N1} 및 R^{N2}는 각각 독립적으로 H, 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알킬 그룹이고;

[0128] K는 독립적으로 0 내지 4의 범위의 정수(0, 1, 2, 3 또는 4)이고;

[0129] K'는 1 내지 4의 범위의 정수, 예를 들면, 1이고;

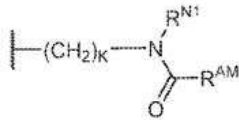
[0130] R^{N3}은 H, 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알킬 그룹이고;

[0131] R^{N4}는 H, 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알

킬 그룹이거나, 또는 R^{N4}는  그룹이고, 여기서 K는 때때로 1이고;

[0132] **LINKERX** 는 적어도 1개의 [MIFBM/IgGBM] 그룹을 포함하고 [MIFBM/IgGBM] 그룹을 하나 이상의 임의의 [CON] 그룹을 통해 [ASGPRBM]에 연결하는 링커 그룹이거나, 또는

[0133] **LINKERX** 는 링크 그룹을 적어도 하나의 [MIFBM/IgGBM] 그룹 또는 임의의 [CON] 그룹에 공유결합으로 결합시키는 데 사용될 수 있는 적어도 하나 이상의 작용 그룹을 함유하는 링커 그룹이고;



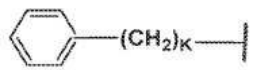
[0134] R₂는  그룹

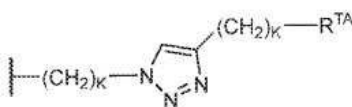
[0135] (여기서, R^{N1} 및 K는 상기와 동일하고;

[0136] R^{AM}은 H, 3개 이하의 할로 그룹(예를 들면, F) 및 1개 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된, C₁-C₄ 알킬 그룹, -(CH₂)_kCOOH 그룹, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kC(O)O-C₁-C₄ 알킬 그룹,

[0137] 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, O-C(O)-C₁-C₄ 알킬 그룹, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -C(O)-C₁-C₄ 알킬 그룹, -(CH₂)_k-NR^{N3, N4} R^{N3} 그룹(여기서 R^{N3}은 H, 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알킬 그룹이고;

[0138] R^{N4}는 H, 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알

킬 그룹이거나, 또는 R^{N4}는  그룹(K는 때때로 1이다)이거나, 또는

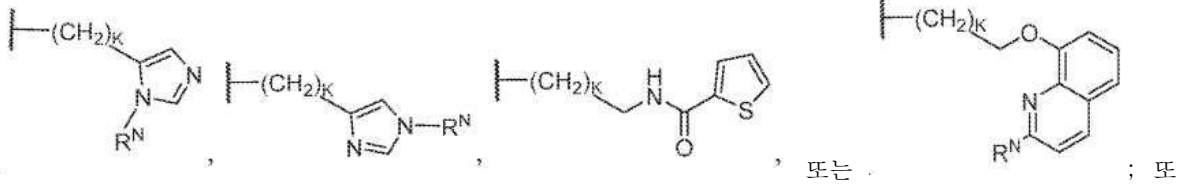


[0139] R₂는  그룹이고,

[0140] 여기서 R^{TA}는 H, CN, NR^{N1, N2}, -(CH₂)_kOH, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kOC₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)_kCOOH, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kC(O)O-C₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, O-C(O)-C₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 -C(O)-C₁-C₄ 알킬이거나, 또는 R^{TA}는 C₃-C₁₀ 아릴 또는 5개 이하의 헤테로아릴 원자를 함유하는 3 내지 1-원의 헤테로아릴 그룹이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 그룹 각각은 3개 이하(예를 들면, 1개)의 CN, NR^{N1, N2}, -(CH₂)_kOH, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kOC₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -O-C₁-C₃-알킬, -(CH₂)_kCOOH, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kC(O)O-C₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 O-C(O)-C₁-C₄ 알킬, 또는 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kC(O)-C₁-C₄ 알킬이거나, 또는

[0141]

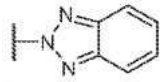
R^{TA}는
는



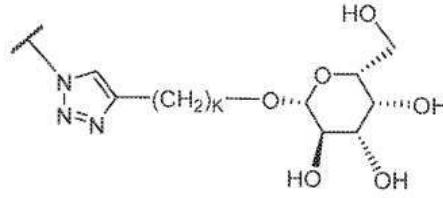
[0142]

R^{TA}는 3개 이하, 예를 들면, 1개의 C₁-C₃ 알킬 그룹(이는 3개 이하의 할로(예를 들면, F)로 임의 치환된다)으로

임의 치환된



그룹이거나, 또는 R^{TA}는



그룹이고,

[0143]

R^N, R^{N1} 및 R^{N2}는 각각 독립적으로 H이거나 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알킬 그룹이고

[0144]

여기서 각각의 -(CH₂)_k 그룹은 1 내지 4개, 예를 들면, 1 또는 2개의, C₁-C₃ 알킬 그룹(이는 1 내지 3개의 플루오로 그룹 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된다)으로 임의 치환되고;

[0145]

K는 독립적으로 0 내지 4(0, 1, 2, 3 또는 4)이다.

[0146]

일부 실시양태에서, [CON]은 본원에 달리 기술된 바와 같은 커넥터 모이어티(connector moiety)(예를 들면, [MULTICON])이다.

[0147]

일부 실시양태에서, [LINKER]는 [MIFBM/IgGBM]을 [ASGPRBM] 그룹에 연결하고 임의로 하나 이상의 커넥터 모이어티(이는 하나 이상의 화학적 모이어티를 임의로 연결함으로써 상기 연결 모이어티를 제공하거나 또는 상기 연결 모이어티를 상기 [MIFBM/IgGBM] 그룹 또는 상기 [ASGPRBM] 그룹에 연결한다)를 함유하는 본원에 달리 기술된 바와 같은 연결 모이어티, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성체, 용매화물 또는 다형체이다.

[0148]

일부 실시양태에서, X가 길이가 2개 원자인 경우

[0149]

X는 -O-C(R^{N1})(R^{N1}),

[0150]

C(R^{N1})(R^{N1})-O-, -S-C(R^{N1})(R^{N1}), C(R^{N1})(R^{N1})-S-, N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),

[0151]

C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1}) 또는 C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})이고,

[0152]

X가 길이가 3개 원자인 경우

[0153]

X는 -O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}), C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-, -O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-,

[0154]

-O-C(R^{N1})(R^{N1})-S-, -O-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),

[0155]

C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-, C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-,

[0156]

-S-C(R^{N1})(R^{N1})-O-, -S-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-, N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}),

[0157]

C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1}), C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1}),

[0158]

N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1}) 또는 C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})이고

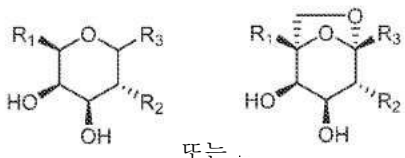
[0159]

X가 길이가 4개 원자인 경우

[0160] X는 $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$ 또는 $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$ 이고 여기서 R^{N1} 은 상기와 동일하다. 일부 실시양태에서, R^{N1} 은 H이다.

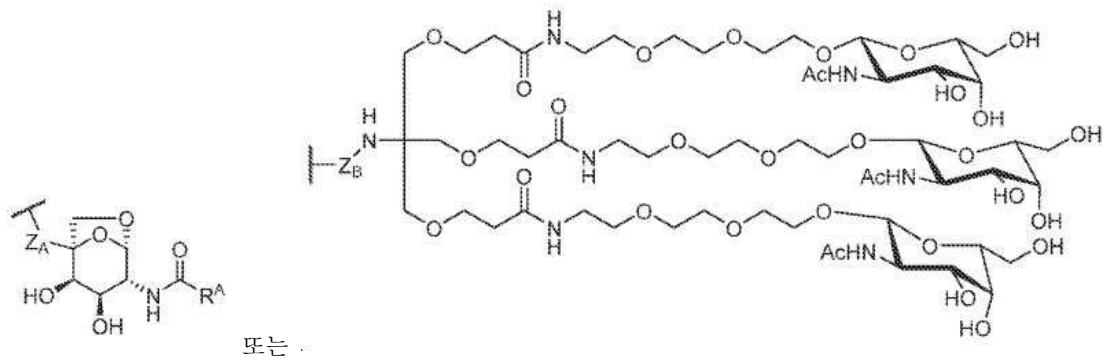
[0161] 실시양태에서, X는 OCH_2 또는 CH_2O 이다. 일부 실시양태에서 R^{N1} 은 H이다.

[0162] 실시양태에서, [ASGPRBM] 그룹은 다음 화학 구조에 따른 그룹, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성체, 용매화물 또는 다형체이고:



[0163] 여기서, R_1 , R_2 및 R_3 는 상기와 동일하다.

[0165] 일부 실시양태에서, [ASGPRBM] 그룹은 다음 화학 구조에 따른 그룹이다:



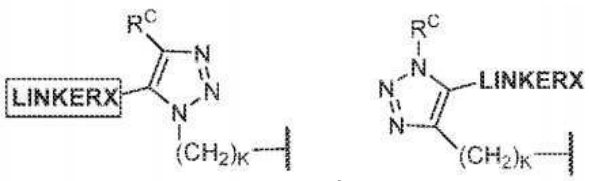
[0166] 여기서,

[0168] R^A 는 1 내지 5개의 할로(예를 들면, F) 그룹으로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬 그룹이고(일부 실시양태에서, R^A 는 1 내지 3개의 플루오로 그룹으로 임의 치환된 메틸 또는 에틸 그룹이다);

[0169] Z_A 는 $-(CH_2)_{IM}$, $-O-(CH_2)_{IM}$, $S-(CH_2)_{IM}$, $NR_M-(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}^-$, 1 내지 8개, 예를 들면, 1 내지 4개의 에틸렌 글리콜 잔기를 함유하는 PEG 그룹 또는 $-C(O)(CH_2)_{IM}NR_M$ 그룹(일부 실시양태에서, 1 내지 8개의 에틸렌 그룹, 예를 들면, 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 잔기를 포함하는 PEG 함유 그룹)이고 여기서 IM 및 R_M 은 상기와 동일하고;

[0170] Z_B 는 부재하거나, $(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}^-$ 또는 $C(O)-(CH_2)_{IM}NR_M$ 이고, 여기서 IM 및 R_M 은 상기와 동일하다.

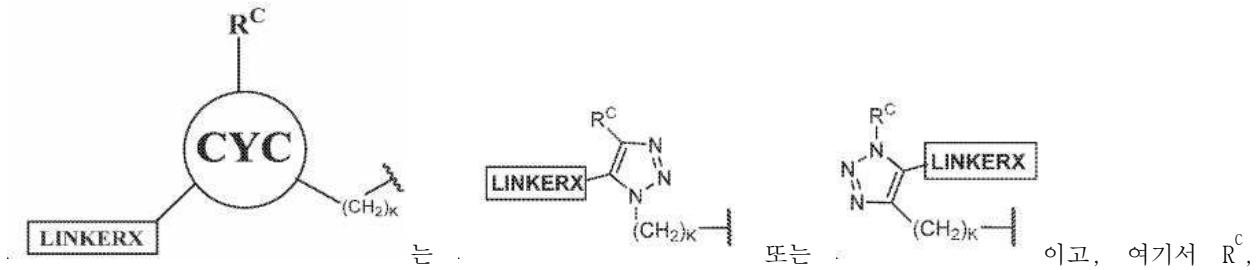
[0171] 일부 실시양태에서, R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로 흔히 다음 화학 구조에 따른 그룹이고:



[0172] 여기서, R^C , LINKERX 및 K는 상기와 동일하다.

[0173] 일부 실시양태에서, 상기 기술한 화합물에서,

[0174]



LINKERX 및 K는 상기와 동일하다.

[0175]

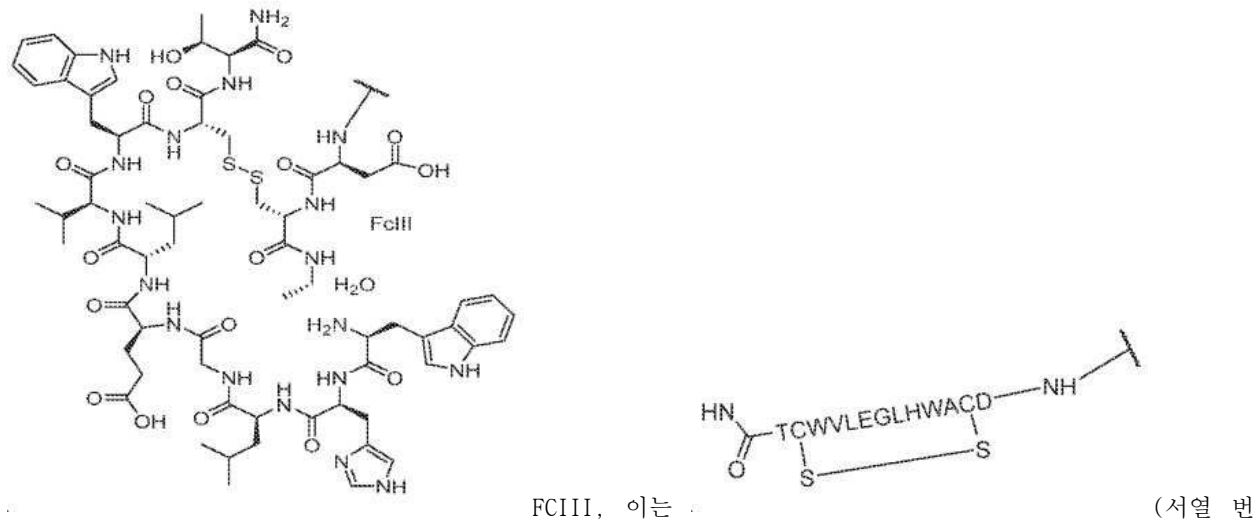
일부 실시양태에서, 화합물은 도 1, 7 및 13에 나타난 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 화합물은 도 16 내지 66에 제시되어 있고 여기에 제시된 최종 화합물 및 본 개시내용에 따른 최종 화합물을 제조하는 데 사용된 중간체를 포함한다.

[0176]

일부 실시양태에서, [ASGPRBM] 그룹의 R_1 및 R_3 은 이의 도 68에 제시된 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, [ASGPRBM] 그룹의 R_2 는 이의 도 69에 제시된 모이어티를 포함한다.

[0177]

일부 실시양태에서, IgGBM 그룹은 다음 화학 구조에 따른 FCIII 그룹이고:



호: 19) 또는 (서열 번호: 20)으로 나타낸 FcIII-4c 펩타이드이다.

[0178]

일부 양태에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용되는 담체, 첨가제 또는 부형제와 함께, 임의로 적어도 하나의 추가의 생물활성제와 함께 본 개시내용에 따른 화합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0179]

일부 양태에서, 본 개시내용은 MIF가 질환 상태 및/또는 병태와 관련되거나, 질환 상태 및/또는 병태에 기여하는 질환 상태 또는 병태, 또는 질환 상태 또는 병태와 관련된 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 질환 상태 및/또는 병태는 다수의 것들 중에서, 자가면역질환(autoimmune disease) 및 수 많은 염증 질환(inflammatory disease), 예를 들면, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis; RA), 전신성 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus; SLE), 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 죽상경화증(atherosclerosis), 심장 질환(heart disease), 뇌졸중(stroke) 및 암(cancer)(예를 들면, 백혈병(leukemia)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 방법은 치료요법이 요구되는 환자 또는 대상체(subject)에게 임의로 환자 또는 대상체의 순환으로부터 질환 상태 및/또는 병태와 관련된 MIF를 제거함으로써 질환 상태 또는 병태의 가능성(likelihood)을 감소시키고/시키거나, 이러한 질환 상태 또는 병태를 억제하고/하거나 치료하기 위한 추가의 생물활성제와 함께, 유효량의 본 개시내용에 따른 적어도 하나의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0180] 실험에서, 본 개시내용의 이-작용성 분자, MIF-GN₃는 마우스에서 주사된 인간 MIF의 분해를 유도할 수 있었다. 추가의 작업은 자가면역 질환(autoimmune disease) 마우스에서 MIF-GN₃의 평가 뿐만 아니라 상이한 MIF 및 ASGPr 리간드를 사용하여 이-작용성 MIF 분해제(degrader)를 최적화시키는 것을 추구하는 데 초점이 맞추어져 있다. IgG-표적화 분자는 세포 배양물에서 MIF를 사용한 본 발명자의 결과를 반복할 수 있고 마우스 혈청으로부터 IgG의 제거를 매개할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 이러한 중증 질환(critical disease)에 대한 신규 치료요법을 개발하기 위한 유용한 플랫폼을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0181] 도 1은 일부 양태에 따른 대표적인 화합물을 나타낸다. 도가 화합물 3w(MIF 억제에 대한 음성 대조군), MIF-NVS-PEGnGN₃, MIFGN₃, MIF-PEGnGN₃, MIF-AcF3-1, MIF-AcF3-2 및 MIF-AcF3-3을 개시하고 있음에 주목한다. PEG 링커에서 n은 때때로 1 내지 12, 예를 들면, 1 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6, 2 내지 5 또는 1, 2, 3 또는 4임에 주목한다.

도 2는 인간 MIF에 결합하는 MIF-FITC의 형광 분극 데이터(fluorescence polarization data)를 나타내며, 이는 본 발명자의 MIF-결합 모이어티가 일부 실시양태에 따라, MIF에 결합함을 나타낸다. 이작용성 분자 WJ-PEG4-GN₃, WJ-PEG2-GN₃, 및 NVS-PEG3-GN₃은 MIF-FITC와 경쟁적으로 결합하였고, 이는 이작용성 분자가 인간 MIF에 결합하는 능력을 유지함을 나타낸다.

도 3은 일부 실시양태에 따라, 이작용성 분자가 배양물 HepG2 세포의 상청액으로부터 인간 MIF를 고갈시킬 수 있음을 나타낸다.

도 4는 일부 실시양태에 따라, HepG2 세포에 의해 내재화된 MIF가 라이소솜으로 트래피킹(trafficking)됨을 나타낸다.

도 5는 일부 실시양태에 따라, MIF-GN₃이 마우스로부터 주사된 인간 MIF의 고갈을 매개함을 나타낸다.

도 6은 일부 실시양태에 따라, MIF-GN₃이 전립선 암의 마우스 모델에서 종양 성장을 지연시킬 수 있음을 나타낸다.

도 7은 일부 실시양태에 따라, 항-DNP IgG 및 ASGPR에 결합하는 이작용성 분자인, 분자 DNP-GN₃ 및 DNP-AcF3-3을 나타낸다.

도 8은 일부 실시양태에 따라, DNP-GN₃ 및 DNP-AcF3-3이 HepG2 세포와 항-DNP 사이에 3원 복합체의 형성을 매개함을 나타낸다.

도 9는 일부 실시양태에 따라, DNP-GN₃ 및 DNP-AcF3-3이 HepG2 세포에 의한 알렉사(alexa) 488-표지된 항-DNP의 흡수를 매개함을 나타낸다.

도 10은 일부 실시양태에 따라, DNP-GN₃ 및 DNP-AcF3-3이 말기 엔도솜 및 라이소솜에 대한 알렉사 568 표지된 항-DNP의 국재화(localization)를 매개함을 나타낸다.

도 11은 일부 실시양태에 따라 DNP-AcF3-3이 HepG2 세포에서 알렉사 488-표지된 항-DNP의 분해를 매개함을 나타낸다.

도 12는 일부 실시양태에 따라, DNP-GN₃이 마우스 혈청으로부터 항-DNP의 고갈을 매개함을 나타낸다.

도 13은 일부 실시양태에 따라, IgG-분해 분자 IBA-GN₃, 트리아진-GN₃, FcIII-GN₃, 및 FcIII-4c-GN₃의 구조를 나타낸다.

도 14는 일부 실시양태에 따라 FcIII-GN₃이 인간 IgG의 HepG2 세포 내로의 흡수를 매개함을 나타낸다. 실험은 상기 기술된 바와 같이 수행되었다.

도 15는 FcIII-GN₃이 HepG2 세포에서 말기 엔도솜으로의 IgG의 국재화를 매개함을 나타낸다. 실험은 상기 기술된 바와 같이 수행되었다.

도 16 내지 18은 일부 실시양태에 따라, 수개의 분자에서 사용된 PEG 링커의 합성을 나타낸다.

도 19 내지 21은 일부 실시양태에 따라, 수개의 분자에 사용된 ASGPR-결합 전구체 및 리간드의 합성을 나타낸다.

- 도 22 내지 26은 일부 실시양태에 따라, 수개 분자에 사용된 원자가 링커의 합성을 나타낸다.
- 도 27 내지 28은 일부 실시양태에 따라, 수개의 이작용성 분자에 사용된 MIF 리간드의 합성을 나타낸다.
- 도 29는 일부 실시양태에 따라, 이작용성 분자 MIF-NVS-PEGn-GN3의 합성을 기술한다.
- 도 30은 일부 실시양태에 따라, 이작용성 분자 MIF-GN3 및 MIF-PEGn-GN3의 합성을 기술한다.
- 도 31은 일부 실시양태에 따라, 1개의 비사이클릭 ASGPR AcF3 리간드를 함유하는, MIF 및 ASGPR을 표적화하는 이작용성 분자의 합성을 기술한다.
- 도 32는 일부 실시양태에 따라, 2개의 비사이클릭 ASGPr AcF3 리간드를 함유하는, MIF 및 ASGPR을 표적화하는 이작용성 분자의 합성을 기술한다.
- 도 33은 일부 실시양태에 따라, 3개의 비사이클릭 ASGPr 리간드를 함유하는, MIF 및 ASGPR을 표적화하는 이작용성 분자의 합성을 기술한다.
- 도 34는 일부 실시양태에 따라, DNP-GN3의 합성을 나타낸다.
- 도 35는 일부 실시양태에 따라, DNP-AcF3-3의 합성을 나타낸다.
- 도 36은 일부 실시양태에 따라, IBA-GN3을 합성하는 데 사용된 반응식을 나타낸다.
- 도 37은 일부 실시양태에 따라, 트리아진-GN3의 합성을 나타낸다.
- 도 38은 일부 실시양태에 따라, FcIII-GN3에 접근(access)하는 데 사용된 합성 식을 나타낸다.
- 도 39는 일부 실시양태에 따라, FcIII-4c-GN3에 접근하는 데 사용된 합성 식을 나타낸다.
- 도 40 내지 43은 일부 실시양태에 따라, 당의 2-아민에 상이한 치환을 지닌 3개의 비사이클릭 ASGPR 리간드를 함유하는, MIF 및 ASGPr을 표적화하는 이작용성 분자의 합성을 나타낸다.
- 도 44는 일부 실시양태에 따라, 화합물 MIF-18-3의 합성을 나타낸다.
- 도 45는 일부 실시양태에 따라, 화합물 MIF-31-3의 합성을 나타낸다.
- 도 46은 일부 실시양태에 따라, 화합물 MIF-15-3의 합성을 나타낸다.
- 도 47은 일부 실시양태에 따라, 화합물 MIF-19-3의 합성을 나타낸다.
- 도 48은 일부 실시양태에 따라, 화합물 MIF-16-3의 합성을 나타낸다.
- 도 49는 일부 실시양태에 따라, 화합물 MIF-20-3의 합성을 나타낸다.
- 도 50은 일부 실시양태에 따라, 화합물 MIF-14-3의 합성을 나타낸다.
- 도 51은 일부 실시양태에 따라, 화합물 MIF-21-3의 합성을 나타낸다.
- 도 52 내지 66은 일부 실시양태에 따라, 다양한 ASGPRBM 모이어티를 지닌 다수의 MIF-결합 화합물의 합성을 나타낸다.
- 도 67은 일부 실시양태에 따라, 이들 각각이, 아민 그룹에서 C₁-C₃ 알킬 그룹으로 임의 치환된 1급 또는 2급 알킬 아민 그룹과 같은 아민 그룹을 통해, [CON] 그룹, [LINKER] 그룹 또는 [ASGPRBM] 그룹에 공유결합으로 부착된 예시적인 IgGBM 그룹을 나타낸다.
- 도 68은 일부 실시양태에 따르는, ASGPRBM 그룹에서 예시적인 R₁ 및 R₃ 치환체를 나타낸다.
- 도 69은 일부 실시양태에 따르는, ASGPRBM 그룹에서 예시적인 R₂ 치환체를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0182] 상세한 설명

[0183] 일부 양태에서, 본 개시내용은 MIF 및/또는 IgG를 제거하기 위해 간에서 라이소솜 내 기구(endo-lysosomal machinery)를 이용하는 이-작용성 분자를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 MIF 또는 IgG를 표적화하고 모듈러(modular) 및 다능성(versatile)인 이-작용성 분자를 이용한다. 이는 의약 화학(medicinal

chemistry)을 적용하여 분자를 최적화시키는 편의성을 제공한다. 예를 들면, 예비 실험에서, 보다 더 최적화된 ASGPr 결합 모티프(binding motif)의 혼입은 시험관 내(*in vitro*)에서 MIF 또는 IgG 분해를 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 이-작용성 분자는 MIF 또는 IgG를 분해할 수 있으므로, 이는 MIF-결합 모티프(MIFBM) 또는 IgG 결합 모이어티(IgGBM)가 억제제이어야 함을 요구하지 않지만, 실제로 많은 이러한 결합체는 MIF 또는 IgG의 억제제로서 작용할 것이다. 이러한 이중 억제 작용의 실체는 강력한 MIF 또는 IgG 결합체의 개발을 위한 기회를 열어주며, 이는 이전에는 다양한 PPI를 억제할 수 없어서 과관했던 것이다. 모노클로날 항체(monoclonal antibody)와 비교하여, 본 개시내용의 소 분자 접근법은 보다 단순하고, 저렴하며 보다 일관된 제조 실시를 가능하게 하며 보다 적은 잠재적인 면역원성 부작용을 지닌 치료학적 접근법을 제공한다.

[0184] 일부 양태에서, 본 개시내용은 대식구 이주 억제 인자(macrophage migration inhibitory factor; MIF) 또는 면역글로불린 G(Immunoglobulin G; IgG)를 통해 매개되는 질환 상태(state) 및/또는 병태(condition)의 치료에서 약제학적 제제로서의 용도가 발견되는 이-작용성 화합물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 이러한 이-작용성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 뿐만 아니라 MIF 또는 IgG를 통해 매개되는 질환 상태 및/또는 병태(여기서 MIF 및 IgG는 다른 것들 중에서, 특히 자가면역 질환 및 암을 포함하는 질환 및/또는 병태의 발달 및 영구화에 대한 기여 인자이다)를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 자가면역 질환 또는 특정 유형의 암 및 다른 질환을 지닌 환자에서 혈장 MIF 수준 또는 IgG 수준을 강하시키기 위한 분자 전략을 제공한다. 이-작용성 분자 작제물은 소 분자 MIF 리간드로부터 유래되는 MIF-표적화 모티프 또는 IgG에 결합하는 IgG-결합 모티프, 및 간세포 아시알로당단백질 수용체(ASGPr)에 결합하는 ASGPr-표적화 모티프로 구성된다. 화합물은 혈장에서 MIF 또는 IgG에 선택적으로 결합하고 후속적으로 ASGPr을 통해 간세포의 라이소솜 내 경로에 관여한다. 그 결과, MIF 또는 IgG는 내재화되어 간세포에 의해 분해되므로, MIF 및/또는 IgG를 통해 조정되는 상응하는 질환 증상의 잠재적인 감쇠화(attenuation)를 야기한다.

[0185] 일부 실시양태에 따라서, 당해 분야의 기술 내에 있는 통상적인 화학 합성 및 약제학적 제형 방법, 뿐만 아니라 약리학, 분자 생물학, 미생물학, 및 재조합 DNA 기술이 사용된다. 이러한 기술은 잘 알려져 있고 또한 문헌에 충분히 설명되어 있다.

[0186] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 명확히 달리 규정하지 않는 한(예를 들면, 다수의 탄소 원자를 함유하는 그룹의 경우), 이러한 범위의 상한과 하한 사이에 있는, 하한의 10분의 1 단위까지 각각의 중간 값, 및 명시된 범위 내 임의의 다른 명시된 값 또는 중간 값은 본 개시내용에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 더 작은 범위의 상한 및 하한은 더 작은 범위에 독립적으로 포함될 수 있으며, 또한 명시된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 한계에 따라 개시내용에 포함된다. 명시된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 포함된 한계 중 둘 다를 제외한 범위도 또한 본 개시내용에 포함된다.

[0187] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속한 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 어떠한 방법 및 물질도 또한 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있고, 일부 예시적인 방법 및 물질을 이제 기술한다.

[0188] 본원에 사용되고 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같은, 단수형 "a," "an", "and" 및 "the"는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다.

[0189] 더욱이, 다음의 용어는 하기 제시된 정의를 가질 것이다. 특정 용어가 본원의 하기에 정의되어 있지 않는 한, 용어는 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 문맥 내에서 이의 대표적인 사용 내의 의미를 가질 것으로 이해된다.

[0190] 정의

[0191] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "화합물"은, 달리 나타내지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정 화학적 화합물을 지칭하고 호변이성체(tautomer), 레지오이성체(regioisomer), 기하 이성체, 입체이성체 및 적용될 경우, 이의 광학 이성체(거울상이성체), 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 유도체(예를 들면, 전구약물(prodrug) 형태)를 포함한다. 문맥에서 이의 사용 내에서, 용어 화합물은 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 또한 다른 화합물, 예를 들면, 입체이성체, 레지오이성체 및/또는 광학 이성체(예를 들면, 라세미 혼합물) 뿐만 아니라 개시된 화합물의 특징의 거울상이성체 또는 거울상이성체적으로 농축된 혼합물을 지칭한다. 용어는 또한 문맥 내에서, 활성 부위에 화합물의 투여 및 전달을 촉진시키기 위해 개질시킨 화합물의 전구약물 형태를 지칭한다. 본 화합물을 기술하는 데 있어서, 다른 것들 중에서 이와 관련된 다수의 치환체, 링 커 및 커넥터 분자 및 변수가 기술되어 있다. -----로서 나타낸 결합의 사용은 기술된 화학, 예를 들면, 다른 모

이어티에 대한 결합의 부착의 문맥에 따라, 단일 결합이 존재하거나 부재함을 나타낸다. ~~-----~~로서 나타낸 결합의 사용은 단일 결합 또는 이중 결합이 기술된 화학의 문맥에 따라 의도됨을 나타낸다. 통상의 기술자는 본원에 기술된 분자가 본원의 아래에 기술된 안정한 화합물임을 이해한다.

[0192] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 개시내용에 따른 조성물과 함께, 치료, 예를 들면, 예방학적 치료(특히 용어가 존재하는 암의 전이 가능성을 감소시키는 것과 관련하여 사용된 경우를 포함하는, 예방)가 제공되는 동물, 일반적으로 포유동물, 예를 들면, 인간을 기술하기 위한 문맥 내에서 명세서 전체에서 사용된다. 특정 동물, 예를 들면, 인간 환자 또는 특수한 성별의 환자, 예를 들면, 인간 남성 또는 여성 환자에 대해 특이적인 이러한 감염, 병태 또는 질환 상태의 치료를 위해, 용어 환자는 이러한 특정 동물을 지칭한다. 본 개시내용에 따른 화합물은 다수의 질환 상태, 예를 들면, 자가면역 질환 상태 및/또는 병태 및 염증 질환 상태 및/또는 병태 뿐만 아니라 암의 치료를 위해, 예를 들면, 특히 암의 전이 또는 재발 가능성을 감소시키는 데 사용하기 위해 유용하다.

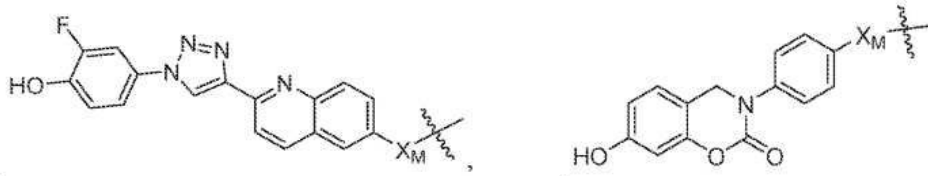
[0193] 용어 "유효한"은, 달리 나타내지 않는 한, 의도된 결과가 대상체에서 질환 상태(예컨대, 다른 것들 중에서, 자가면역 질환, 예를 들면, 류마티스 관절염(RA) 또는 전신 홍반 루푸스(SLE), 다수의 다른 것들 중에서 죽상경화증, 심장 질환 또는 뇌졸중 또는 암, 예를 들면, 백혈병)의 효과의 억제 또는 본원에 달리 기술된 바와 같은 질환 상태의 2차 병태, 질환 상태 또는 징후에 대한 대상체의 치료 또는 예방과 관련된 것과 상관없이, 문맥 내에서, 의도된 결과를 생산하거나 시행하기 위해 사용된, 화합물 또는 조성물의 양을 기술하기 위한 것이다. 이 용어는 본 출원에서 달리 기술된 모든 기타 유효량 또는 유효한 농도 용어("치료학적 유효한"이라는 용어를 포함하는)를 포괄한다.

[0194] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료" 등은, MIF 단백질이 제거될 수 있는 질환 상태 또는 병태, 예를 들면, 다른 것들 중에서 자가면역 질환, 예를 들면, 류마티스 관절염(RA) 또는 전신 홍반 루푸스(SLE), 죽상경화증, 심장 질환, 뇌졸중 및 암(예를 들면, 백혈병), 예를 들면, 암의 재발 및/또는 전이에 대한 위험에 있는 환자에게 이점, 질환 상태 또는 병태의 적어도 하나의 증상의 축소(lessening) 또는 억제(suppression)를 통한 상태에서의 증진, 질환 상태의 하나 이상의 징후(예컨대, 플라크(plaque) 형성, 심장 질환, 암 성장, 암 세포 또는 조직에서의 감소)의 억제(inhibition), 질환 상태 또는 병태의 진행 또는 질환 상태 또는 병태의 징후, 특히 예를 들면, 죽상경화증에서 플라크 형성, 류마티스 관절염에서 조직 및 염증의 악화, 심장 질환에서 심혈관 조직에 대한 추가의 손상, 뇌졸중에서 중추 신경 조직에 대한 추가의 손상, 암, 암의 이의 재발 또는 전이의 가능성 또는 지연의 방지, 감소, 다른 것들 중에서, 암 재발 또는 전이를 포함하는 질환 상태 또는 병태에 대해 2차적으로 발생하는 질환 상태 또는 병태의 발생에서의 방지 또는 지연을 제공하는 임의의 작용을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 치료는 치료의 문맥에 따라, 예방학적 및 치료학적 치료 둘 다를 포함한다. 사용된 경우 용어 "예방학적"은, 또한 본원에 상기 기술된 바와 같은, 질환 상태 또는 병태의 치료의 맥락 내에서 발생 가능성 또는 발생 중증도를 감소시키는 것을 의미한다.

[0195] 본 출원에 사용된 바와 같은, 용어 "약" 및 "대략"은 동등하게 사용된다. 약/대략을 사용하거나 사용하지 않고 본 출원에 사용된 어떠한 수치도 관련 분야의 통상의 기술자가 인식한 값에서 어떠한 변동도 포함함을 의미한다.

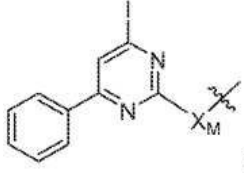
[0196] 용어 "대식구 이주 억제 인자 결합 모이어티" 또는 "MIFBM"은 본원에 달리 기술된 순환하는 MIF 단백질에 결합할 수 있는 본 개시내용에 따른 이작용성 화합물의 하나의 끝의 화학적 모이어티를 지칭한다. 본 개시내용에서, MIFBM은 순환하는 MIF 단백질에 결합하여, 본 화합물과 복합체를 형성할 수 있고, 결합된 단백질을 간세포에 전달할 수 있으며 그 결과 아시알로당단백질 수용체 결합 모이어티(asialoglycoprotein receptor binding moiety; ASGPRBM)를 함유하는 이작용성 분자의 다른 끝은 각각 간세포의 표면에 결합할 수 있다. 간세포에 부착하면, 순환하는 단백질이 결합된 이작용성 분자는 간세포에 의해 세포내이입(endocytosis) 메커니즘을 통해 내재화되며 이 결과 세포는 라이소솜 분해 또는 다른 분해 경로를 통해 단백질을 분해할 것이다. 용어 "면역글로불린 G 결합 모이어티" 또는 "IgGBM"은 순환하는 IgG 면역글로불린에 결합하여, 본 개시내용에 따른 이작용성 분자와 복합체를 형성함으로써 궁극적으로 간세포에서 분해될 모이어티를 기술하기 위해 사용된다. 본 개시내용을 기술하는 데 있어서 특정의 예에서, 용어 MIFBM 및 IgGBM은 동의어로 사용된다.

[0197] 본 개시내용에 따른 이작용성 화합물에 포함시키기 위한 예시적인 MIFBM은 본원에 첨부된 도 1에 나타낸 이작용성 화학 구조에서 발견된 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, MIFBM은 다음 화학 구조에 따른 모이어티를

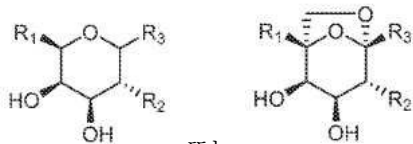


포함하고:

또는



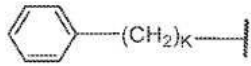
- [0198] 여기서,
- [0199] X_M 은 $-(CH_2)_{IM}$, $-O-(CH_2)_{IM}$, $S-(CH_2)_{IM}$, $NR_M-(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}^-$, 1 내지 8개, 예를 들면, 1 내지 4개의 에틸렌 글리콜 잔기를 함유하는 PEG 그룹, 또는 $-C(O)(CH_2)_{IM}NR_M$ 그룹이고;
- [0200] R_M 은 H이거나 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬 그룹이고;
- [0201] IM 은 0 내지 6, 예를 들면, 1, 2, 3 또는 4이다.
- [0202] 용어 "아시알로당단백질 수용체 결합 모이어티"("ASGPRBM")는 간세포 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 결합 모이어티를 지칭한다. 이러한 결합 모이어티는 또한 링커(linker)를 통해 MIHBM 모이어티에 결합된 본원에 청구된 이작용성 화합물의 구성성분이다. ASGPRBM은 간세포의 표면에서 간세포 아시알로당단백질 수용체에 선택적으로 결합한다. 이는 순환하는 단백질과 복합체화된 이작용성 화합물이 간세포에 결합하는 이러한 모이어티를 통한 것이다. 간세포에 결합하면, 순환하는 MIF 단백질은 순환하는 단백질이 라이소좀 분해를 통해 분해되는 식균작용 메커니즘을 통해 간세포 내로 취해진다.
- [0203] 다른 것들 중에서, 본 개시내용에 따른 화합물에서 사용하기 위한 예시적인 ASGPRBM 그룹은 다음의 화학 구조에 따른 모이어티를 포함한다:



- [0204] 또는
- [0205] 여기서,
- [0206] X 는 길이가 1 내지 4개의 원자이고 O , S , $N(R^{N1})$ 또는 $C(R^{N1})(R^{N1})$ 그룹을 포함함으로써
- [0207] X 가 길이가 1개 원자인 경우, X 는 O , S , $N(R^{N1})$ 또는 $C(R^{N1})(R^{N1})$ 이거나,
- [0208] X 가 길이가 2개 원자인 경우, X 의 1개 이하의 원자는 O , S 또는 $N(R^{N1})$ 이거나,
- [0209] X 가 길이가 3 또는 4개 원자인 경우, X 의 2개 이하의 원자가 O , S 또는 $N(R^{N1})$ 이 되도록 하며;
- [0210] 여기서 R^{N1} 은 H이거나 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬 그룹이고(일부 실시양태에서, R^{N1} 은 H 또는 메틸이다);
- [0211] R_1 및 R_3 은 각각 독립적으로 H, $-(CH_2)_kOH$, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, $-(CH_2)_kOC_1-C_4$ 알킬, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, C_1-C_4 알킬,
- [0212] $-(CH_2)_k$ 비닐, $O-(CH_2)_k$ 비닐, $-(CH_2)_k$ 알킬닐, $-(CH_2)_kCOOH$, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 $-(CH_2)_kC(O)O-C_1-C_4$ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, $O-C(O)-C_1-C_4$ 알킬, 1 내

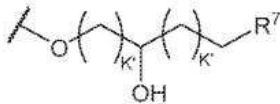
지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 $-C(O)-C_1-C_4$ 알킬이거나, 또는

[0213] R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로 3개 이하(예를 들면, 1개)의 할로 그룹(예를 들면, F)으로 임의 치환된,



그룹, 이들 각각이 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된, C_1-C_4 알킬 그룹, 또는 이러한 알킬 그룹 각각이 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된, $0-C_1-C_4$ 알킬 그룹이고, K는 독립적으로 0 내지 4 (0, 1, 2, 3 또는 4)의 정수이거나, 또는

[0214] R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로 다음 화학 구조에 따른 그룹:

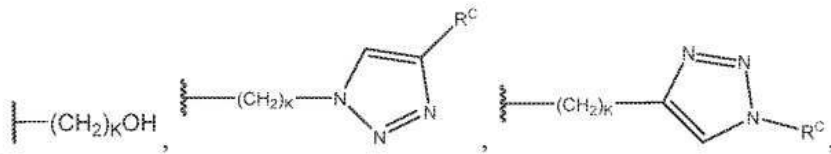


[0215] (여기서 R^7 은 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F 및 1 또는 2개의 하이드록시

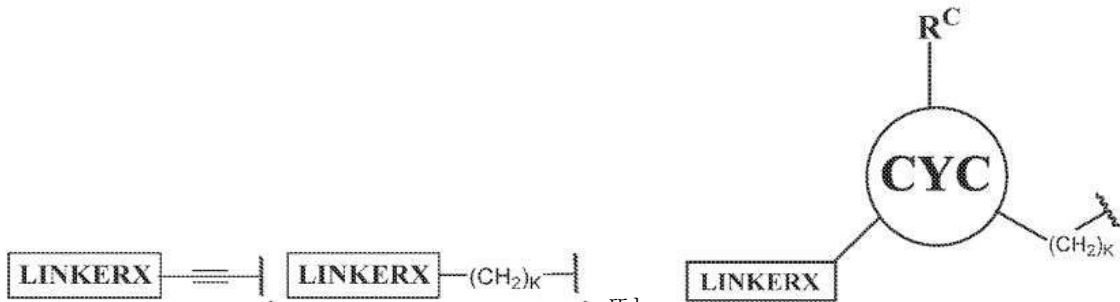
그룹으로 임의 치환된, $0-C_1-C_4$ 알킬이거나, 또는 R^7 은 $-NR^{N3}R^{N4}$ 그룹 또는 이다)이거나; 또는



[0216] R_1 및 R_3 는 각각 독립적으로 다음 구조에 따른 그룹이고:

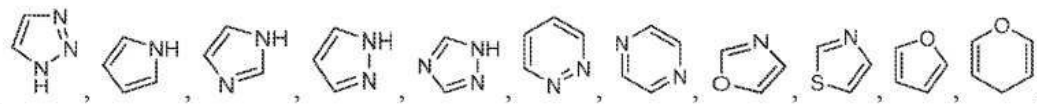


[0217]

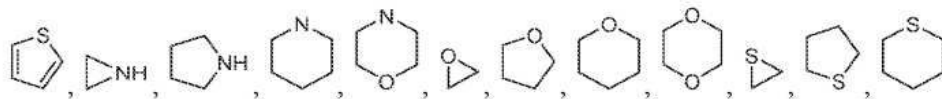


그룹,

[0218] 여기서 CYC는:

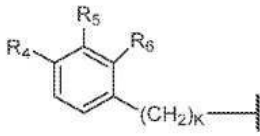


[0219]



및 C_3-C_8 포화된 카보사이클릭으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환이고, 여기서 LINKERX, R^C , 및 $-(CH_2)_k$ 각각은 N-H를 포함하는, CYC 내 개방 원자가(open valency)에 부착되고;

[0220] R^C 는 부재하거나, H, 1 내지 3개의 할로(예를 들면, 플루오로) 그룹으로 임의 치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 다음 구조에 따른 그룹:



[0221]

[0222]

[0223]

(여기서,

R_4 , R_5 및 R_6 은 각각 독립적으로, H, 할로(F, Cl, Br, I), CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_kOH$, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, $-(CH_2)_kOC_1-C_4$ 알킬, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, C_1-C_3 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, $-O-C_1-C_3$ -알킬, $-(CH_2)_kCOOH$, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, $-(CH_2)_kC(O)O-C_1-C_4$ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, $O-C(O)-C_1-C_4$ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, $-C(O)-C_1-C_4$ 알킬이다)이거나, 또는

[0224]

[0225]

[0226]

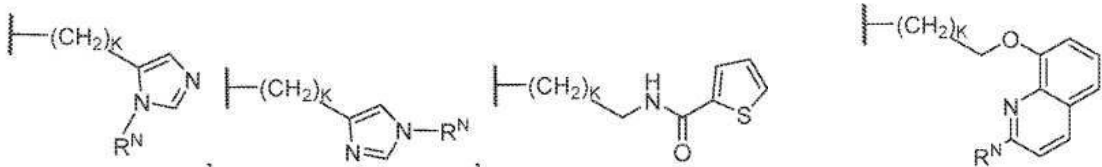
[0227]

[0228]

[0229]

[0230]

R^C 는



, 또는

이고,

여기서,

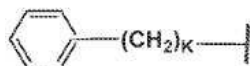
R^N , R^{N1} 및 R^{N2} 는 각각 독립적으로 H이거나 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬 그룹이고;

K 는 독립적으로 0 내지 4의 범위의 정수(0, 1, 2, 3 또는 4)이고;

K' 는 1 내지 4의 범위의 정수, 예를 들면, 1이고;

R^{N3} 은 H이거나, 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬 그룹이고;

R^{N4} 는 H이거나, 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된



C_1-C_3 알킬 그룹이거나, 또는 R^M 는

그룹(여기서, K 는 때때로 1이다)이고;

[0231]

LINKERX

는 적어도 하나의 [MIFBM/IgGBM] 그룹을 포함하고 [MIFBM/IgGBM] 그룹을 하나 이상의 임의의 [CON] 그룹을 통해 [ASGPRBM]에 연결시키는 링커 그룹이거나, 또는

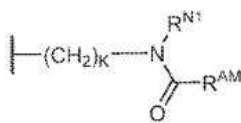
[0232]

LINKERX

는 링커 그룹을 적어도 하나의 [MIFBM/IgGBM] 그룹 또는 임의의 [CON] 그룹에 공유결합으로 결합시키는 데 사용될 수 있는 적어도 하나 이상의 작용 그룹을 함유하는 링커 그룹이고;

[0233]

R_2 는



그룹(여기서, R^{N1} 및 K 는 상기와 동일하고;

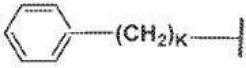
[0234]

R^M 은 H이거나, 3개 이하의 할로 그룹(예를 들면, F) 및 1개 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된, C_1-

C₄ 알킬 그룹, -(CH₂)_kCOOH 그룹, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kC(O)O-C₁-C₄ 알킬 그룹,

[0235] 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, O-C(O)-C₁-C₄ 알킬 그룹, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -C(O)-C₁-C₄ 알킬 그룹, -(CH₂)_k-NR^{N3}R^{N4} 그룹(여기서, R^{N3}은 H이거나, 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알킬 그룹이고;

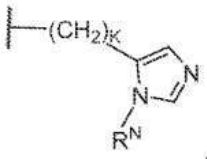
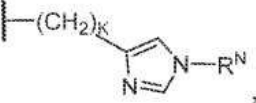
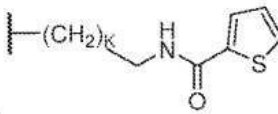
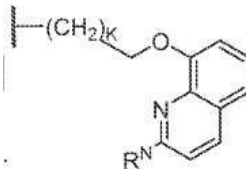
[0236] R^{N4}는 H, 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알

킬 그룹이거나, 또는 R^{N4}는  그룹(K는 때때로 1이다)이다)이거나, 또는

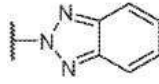
[0237] R₂는  그룹이고,

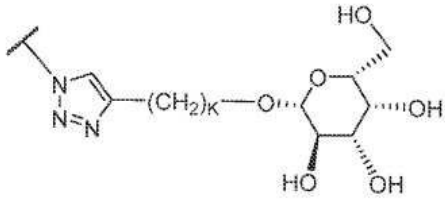
[0238] 여기서,

[0239] R^{TA}는 H, CN, NR^{N1}R^{N2}, -(CH₂)_kOH, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kOC₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)_kCOOH, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kC(O)O-C₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, O-C(O)-C₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 -C(O)-C₁-C₄ 알킬이거나, 또는 R^{TA}는 C₃-C₁₀ 아릴 또는 5개 이하의 헤테로아릴 원자를 함유하는 3 내지 10원의 헤테로아릴 그룹(상기 아릴 또는 헤테로아릴 그룹 각각은 3개 이하(예를 들면, 1개)의 CN, NR^{N1}R^{N2}, -(CH₂)_kOH, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kOC₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로(F, Cl, Br, 또는 I) 그룹 또는 1 또는 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된, C₁-C₃ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -O-C₁-C₃-알킬, -(CH₂)_kCOOH, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kC(O)O-C₁-C₄ 알킬, 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된 O-C(O)-C₁-C₄ 알킬, 또는 1 내지 3개의 할로, 예를 들면, F 그룹으로 임의 치환된, -(CH₂)_kC(O)-C₁-C₄ 알킬이다)이거나, 또는 R^{TA}는

 ,  ,  , 또는  (일부 실

시양태에서, R^{TA}는 3개 이하, 예를 들면, 1개의 C₁-C₃ 알킬 그룹(이는 3개 이상의 할로(예를 들면, F) 그룹으로

임의 치환된다)으로 임의 치환된  그룹이거나, 또는 R^{TA}는



그룹이다)이고,

[0240] 여기서, R^N , R^{N1} 및 R^{N2} 는 각각 독립적으로 H, 또는 1 내지 3개의 할로 그룹, 예를 들면, F, 또는 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C_1 - C_3 알킬 그룹이고,

[0241] 여기서 각각의 $-(CH_2)_k$ 그룹은 1 내지 4개, 예를 들면, 1 또는 2개의 C_1 - C_3 알킬 그룹(이는 1 내지 3개의 플루오로 그룹 또는 1 내지 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된다)으로 임의 치환되고;

[0242] k는 독립적으로 0 내지 4(0, 1, 2, 3 또는 4)이다.

[0243] 일부 실시양태에서, [CON]은 본원에 달리 기술된 바와 같은 커넥터 모이어티(connector moiety)(예를 들면, [MULTICON])이다.

[0244] 일부 실시양태에서, [LINKER]는 [MIFBM/IgGBM]을 [ASGPRBM] 그룹에 연결하고 임의로 하나 이상의 커넥터 모이어티(이는 하나 이상의 화학적 모이어티를 임의로 연결함으로써 상기 연결 모이어티를 제공하거나 이는 상기 연결 모이어티를 상기 [MIFBM/IgGBM] 그룹 또는 상기 [ASGPRBM] 그룹에 연결한다)를 함유하는 연결 모이어티, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성체, 용매화물 또는 다형체이다.

[0245] 일부 실시양태에서, X는 X가 길이가 2개 원자인 경우,

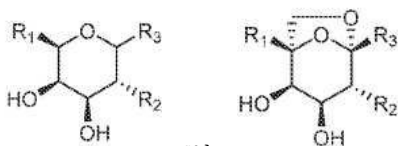
[0246] $-O-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$ 또는 $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$ 이고,

[0247] X가 길이가 3개 원자인 경우, X는 $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$ 또는 $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$ 이고,

[0248] X가 길이가 4개 원자인 경우 X는 $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$ 또는 $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$ 이고 여기서, R^{N1} 은 상기와 동일하다. 가장 흔히, R^{N1} 은 H이다.

[0249] 일부 실시양태에서, X는 OCH_2 또는 CH_2O 이다. 일부 실시양태에서, R^{N1} 은 H이다.

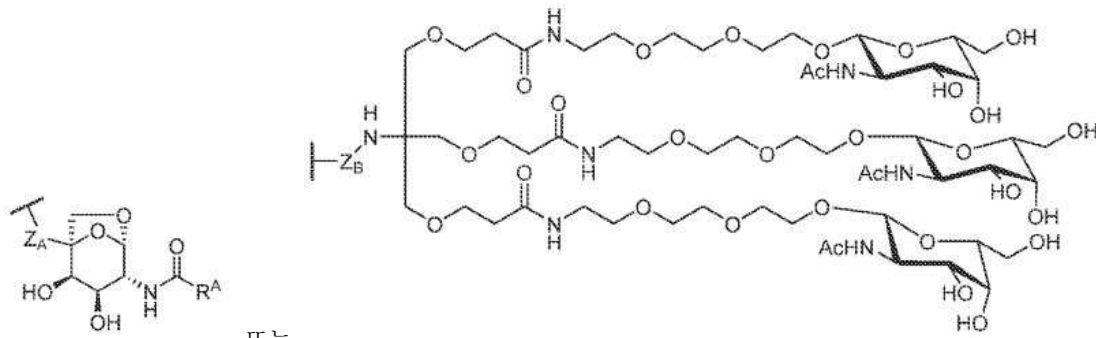
[0250] 실시양태에서, [ASGPRBM] 그룹은 다음 화학 구조에 따른 그룹 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성체, 용매화물 또는 다형체이고:



[0251] 또는

[0252] 여기서, R_1 , R_2 및 R_3 은 상기와 동일하다.

[0253] 실시양태에서, [ASGPRBM] 그룹은 다음 화학 구조에 따른 그룹이고:



[0254] 또는 ;

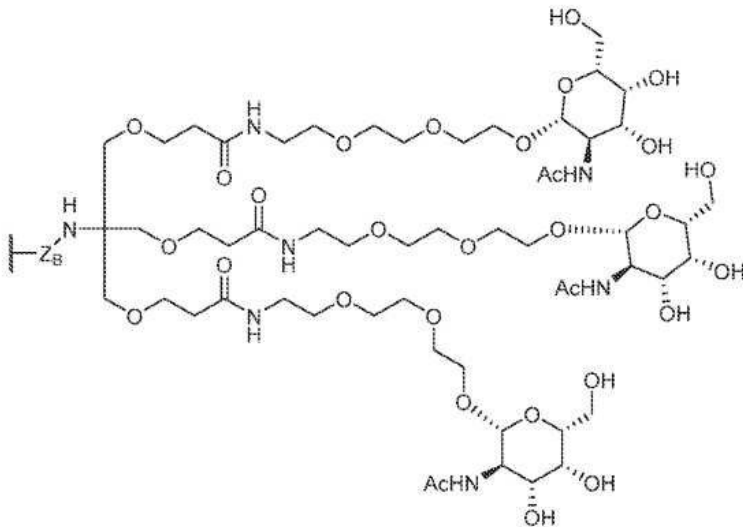
[0255] 여기서,

[0256] R^A 는 1 내지 5개의 할로(예를 들면, 플루오로) 그룹으로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬 그룹(일부 실시양태에서, R^A 는 1 내지 3개의 플루오로 그룹으로 임의 치환된 메틸 또는 에틸 그룹이다)이고;

[0257] Z_A 는 $-(CH_2)_{IM}$, $-O-(CH_2)_{IM}$, $S-(CH_2)_{IM}$, $NR_M-(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}$, 1 내지 8개, 예를 들면, 1 내지 4개의 에틸렌 글리콜 잔기를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 그룹 또는 $-C(O)(CH_2)_{IM}NR_M$ 그룹(예를 들면, 1 내지 8개의 에틸렌 글리콜, 예를 들면, 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 잔기를 포함하는 PEG 함유 그룹)이고, 여기서 IM 및 R_M 은 상기와 동일하고;

[0258] Z_B 는 부재하거나, $(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}$ 또는 $C(O)-(CH_2)_{IM}NR_M$ 이고, 여기서, IM 및 R_M 은 상기와 동일하다.

[0259] 일부 실시양태에서, 상기 제시된 ASPGRM 그룹은 다음과 같이 나타낸다:



[0260]

[0261] 용어 "역형성(anaplasia)" 또는 "암"은 명세서 전체에서 암성 또는 악성 신생물(neoplasm), 즉, 세포 증식에 의해 흔히 정상보다 더 신속하게 성장하며 새로운 성장을 개시한 자국이 중지된 후에서 지속적으로 성장하는 비정상적인 조직의 형성 및 성장을 야기하는 병리학적 공정을 지칭하기 위해 사용된다. 악성 신생물은 정상 조직과의 구조적 유기체화 및 기능적 조화의 부분적인 또는 완전한 결여를 나타내며 대부분 주변 조직을 침습(invade)하여, 수개의 부위로 전이되고, 제거를 시도한 후 재발하고 적절하게 치료되는 않는 경우 환자의 사망을 유발하는 경향이 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 역형성은 모든 암성 질환 상태를 설명하는 데 사용되며 악성 혈액성(malignant hematogenous), 복수성(ascitic) 및 고형 종양(solid tumor)과 관련된 병리학적 공정을 포괄하거나 포함한다. 신생물은 제한없이, 대상체 또는 숙주의 조직 내 세포에서 형태학적 불규칙성, 뿐만 아니라 동일한 조직 유형에서 정상적인 증식과 비교하여, 대상체의 조직 내 세포의 병리학적 증식을 포함한다. 추가로, 신생물은 침습성이거나 비침습적인 양성 종양(benign tumor) 및 악성 종양(malignant tumor)(예컨대, 결장 종양

(colon tumor))을 포함한다. 악성 신생물(암)은 이것이 보다 큰 역형성 정도, 또는 세포의 분화 및 방향성(orientation)의 상실을 나타내며, 침습 및 전이의 특성을 가진다는 점에서 양성 신생물과는 구별된다. 본 개시내용의 표적 세포가 유래될 수 있는 신생물 또는 역형성의 예는, 제한없이, 암종(carcinoma)(예컨대, 편평-세포 암종(squamous-cell carcinoma), 선암종(adenocarcinoma), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 및 신장 세포 암종(renal cell carcinoma), 특히 방광, 장, 유방, 자궁경부, 결장, 식도, 두부(head), 신장, 간, 폐, 경부(neck), 난소, 췌장, 전립선, 및 위의 암종; 백혈병(leukemia); 양성 및 악성 림프종(benign and malignant lymphoma), 특히 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma) 및 비호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma); 양성 및 악성 흑색종(benign and malignant melanoma); 골수증식성 질환(myeloproliferative disease); 육종(sarcomas), 특히 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 혈관육종(hemangiosarcoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 지방육종(liposarcoma), 근육육종(myosarcomas), 말초 신경 상피종(peripheral neuroepithelioma) 및 활막 육종(synovial sarcoma); 중추 신경계의 종양(tumors of the central nervous system)(예: 신경교종(gliomas), 성상세포종(astrocytoma), 과소교세포종(oligodendrogliomas), 상피세포종(ependymoma), 교모세포종(glioblastoma), 신경아세포종(neuroblastoma), 신경절종(ganglioneuroma), 신경교종(ganglioglioma), 수질모세포종(medulloblastoma), 송과 세포 종양(pineal cell tumor), 수막종(meningioma), 수막육종(meningeal sarcoma), 신경섬유종(neurofibroma), 신경초종(Schwannomas)); 생식세포종양(germ-line tumor)(예컨대, 장 암(bowel cancer), 유방 암(breast cancer), 전립선 암(prostate cancer), 자궁경부 암(cervical cancer), 자궁 암(uterine cancer), 폐 암(lung cancer), 난소 암(ovarian cancer), 고환 암(testicular cancer), 갑상선 암(thyroid cancer), 성상세포종(astrocytoma), 식도 암(esophageal cancer), 췌장 암(pancreatic cancer), 위 암(stomach cancer), 간 암(liver cancer), 결장 암(colon cancer) 및 흑색종(melanoma)); 혼합형 역형성(mixed types of neoplasias), 특히 암 육종(carcinosarcoma) 및 호지킨 질환(Hodgkin's disease); 윌름스 종양(Wilms' tumor) 및 기형암(teratocarcinoma)과 같은 혼합 기원의 종양(tumors of mixed origin)을 포함한다 (Beers and Berkow (eds.), The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 973-74, 976, 986, 988, 991). 이러한 신생물 모두는 본 개시내용에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있다.

[0262] 본 개시내용에 따른 화합물로 치료될 대표적인 일반 암은 본 개시내용에 따른 하나 이상의 화합물로 치료될 수 있는, 다른 것들 중에서, 예를 들면, 전립선 암, 전이성 전립선 암(metastatic prostate cancer), 위 암, 결장 암, 직장 암, 간 암, 췌장 암, 폐 암, 유방 암, 자궁경부 암(cervix uteri cancer), 자궁체 암(corpus uteri cancer), 난소 암, 고환 암, 방광 암(bladder cancer), 신장 암(renal cancer), 뇌/CNS 암(brain/CNS cancer), 두경부 암(head and neck cancer cancer), 인후 암(throat cancer), 호지킨 질환, 비호지킨 림프종, 다발 골수종(multiple myeloma), 백혈병, 흑색종(melanoma), 비흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia), 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 소세포 폐암(small cell lung cancer), 융모암(choriocarcinoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 윌름스 종양(Wilms' tumor), 신경아세포종(neuroblastoma), 모세포 백혈병(hairy cell leukemia), 입/인두 암(mouth/pharynx cancer), 식도 암(oesophagus cancer), 후두 암(larynx), 신장 암 및 림프종(lymphoma) 등을 포함한다. 본 화합물의 활성으로 인하여, 본 개시내용은 어떠한 조직에서도 어떠한 암을 사실상 치료하는 데 일반적인 적용능을 가지므로, 본 개시내용의 화합물, 조성물 및 방법은 일반적으로 암의 치료 및 암의 발달 가능성 및/또는 존재하는 암의 전이를 감소시키는 데 적용가능하다.

[0263] 본 개시내용의 특성의 특수한 양태에서, 치료되는 암은 전이성 암, 재발 암 또는 약물 내성 암, 특히 예를 들면, 다중 약물 내성 암이다. 별도로, 전이성 암은 질환의 말기 단계의 암 환자의 실제로 모든 조직에서 발견될 수 있고, 전형적으로 전이성 암은 림프계/절(림프종), 골, 폐, 방광 조직, 신장 조직, 간 조직 및 실제로 뇌(뇌 암/종양)를 포함하는 어떠한 조직에서도 발견된다. 따라서, 본 개시내용은 병인학에 상관없이, 어떠한 조직에서 어떠한 암을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0264] 용어 "종양"은 악성 또는 양성 성장 또는 증괴형성(tumefacent)을 기술하는 데 사용된다.

[0265] 용어 "자가면역 질환"은 체 조직이 이의 자체의 면역계에 의해 공격받는 경우 발생하는 질환 또는 질병을 지칭한다. 면역계는 일반적으로 감염체를 포함하는 신체의 침입균(invader)을 "찾아서 파괴하는" 신체 내 복잡한 유기체(complex organization)이다. 자가면역 질환으로서 기술되는 질환에서, MIF 수준은 흔히 상승된다. 본 개시내용은 자가면역 질환(뿐만 아니라 염증 질환 및 상태 및 암)을 지닌 환자에서 상승된 MIF 수준을 억제 또는 저하시키고 MIF 수준을 감소시킴으로써, 이러한 질환 상태 및 병태의 많은 증상 및 2차적인 효과를 개선하는 것을 추구한다. MIF의 고도로 발현된 수준을 흔히 나타내는 자가면역 질환의 예는 예를 들면, 다른 것들 중에서, 전

신 홍반 루푸스, 쇼그렌 증후군(Sjogren syndrome), 하시모토 갑상선염(Hashimoto thyroiditis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 소아(1형) 당뇨병(juvenile (type 1) diabetes), 다발성 근염(polymyositis), 경피증(scleroderma), 애디슨 질환(Addison's disease), 백반증(vitiligo), 악성 빈혈(percious anemia), 사구체신염(glomerulonephritis) 및 폐 섬유증(pulmonary fibrosis)을 포함한다.

[0266]

본 개시내용에 따른 화합물 및 약제학적 조성물에 의해 치료될 수 있는 자가면역 질환의 보다 완전한 목록은 다른 것들 중에서 애디슨 질환(Addison's Disease), 자가면역 폴리엔도드린 증후군(Autoimmune polyendocrine syndrome; APS) 1형, 2형 및 3형, 자가면역 췌장염(autoimmune pancreatitis; AIP), 1형 당뇨병(diabetes mellitus type 1), 자가면역 갑상선염(autoimmune thyroiditis), 오르드 갑상선염(Ord's thyroiditis), 그레이브스 질환(Grave's disease), 자가면역 난소염(autoimmune oophoritis), 자궁내막증(endometriosis), 자가면역 고환염(autoimmune orchitis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 자가면역 장병(autoimmune enteropathy), 복강 질환(coeliac disease), 크론 질환(Crohn's disease), 미세 대장염(microscopic colitis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 자가인지질 증후군(autophospholipid syndrome; APIS), 무형성 빈혈(aplastic anemia), 자가면역 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 자가면역 림프증식 증후군(autoimmune lymphoproliferative syndrome), 자가면역 호중구 감소증(autoimmune neutropenia), 자가면역 혈소판 감소성 자반증(autoimmune thrombocytopenic purpura), 한랭 응집소 질환(cold agglutinin disease), 필수 혼합 크리올루린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 에반스 증후군(Evans syndrome), 악성 빈혈(percious anemia), 순수 적혈구 무형성증(pure red cell aplasia), 혈소판 감소증(thrombocytopenia), 지방증(adiposis dolorosa), 성인 발병 스틸 질환(adult-onset Still's disease), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), CREST 증후군(CREST syndrome), 약물 유발성 루푸스(drug-induced lupus), 엔테시스 관련 관절염(enthesitis-related arthritis), 호산구성 근막염(eosinophilic fasciitis), 펠티 증후군(Felty syndrome), AgG4 관련 질환(AgG4-related disease), 소아 관절염(juvenile arthritis), 라임 질환(Lyme disease)(만성), 혼합 결합 조직 질환(mixed connective tissue disease; MCTD), 회문성 류머티즘(palindromic rheumatism), 페리 롬버그 증후군(Parry Romberg syndrome), 파소니지-터너 증후군(Parsonage-Turner syndrome), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 반응성 관절염(reactive arthritis), 재발성 다발 연골염(relapsing polychondritis), 복막 후 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 류마티스 열(rheumatic fever), 류마티스 관절염, 육아종증(sarcoidosis), 슈니츨러 증후군(Schnitzler syndrome), 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus), 미분화 결합 조직 질환(undifferentiated connective tissue disease; UCTD), 피부근염(dermatomyositis), 섬유근육통(fibromyalgia), 근염(myositis), 포함체 근염(inclusion body myositis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 신경근 긴장증(neuromyotonia), 부신생물성 소뇌 변성(paraneoplastic cerebellar degeneration), 다발 근염(polymyositis), 급성 전파성 뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis; ADEM), 급성 운동 축삭 신경병증(acute motor axonic neuropathy), 항-NMDA 수용체 뇌염(anti-NMDA receptor encephalitis), 발로 동심 경화증(Balo concentric sclerosis), 비커스태프 뇌염(Bickerstaff's encephalitis), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 하시모토 뇌병증(Hashimoto's encephalopathy), 특발성 염증성 탈수초성 질환(idiopathic inflammatory demyelinating diseases), 램버트-이튼 근무력증 증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome), 다발 경화증(multiple sclerosis), 패턴 II(pattern II), 오슈토란 증후군(Oshtoran Syndrome), 연쇄상구균과 관련된 펜디에릭 자가면역 신경정신 질환(Pendiatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus; PANDAS), 진행성 염증성 신경병증(progressive inflammatory neuropathy), 불안 다리 증후군(restless leg syndrome), 강직성 증후군(stiff person syndrome), 신덴햄 무도병(Sydenham chorea), 횡단성 척수염(transverse myelitis), 자가면역성 망막증(autoimmune retinopathy), 자가면역성 포도막염(autoimmune uveitis), 코간 증후군(Cogan syndrome), 그레이브스 안구병증(Graves ophthalmopathy), 중간 포도막염(intermediate uveitis), 목질 결막염(ligneous conjunctivitis), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 안구 간대 경련성 근간대 경련 증후군(opsoclonus myoclonus syndrome), 시신경염 강막염(optic neuritis), 공막염(scleritis), 수삭 증후군(Susac's syndrome), 교감성 안염(sympathetic ophthalmia), 톨로사-헌트 증후군(Tolosa-Hunt syndrome), 자가면역성 내이 질환(autoimmune inner ear disease; AIED), 미네르 질환(Ménière's disease), 베체트 질환(Behçet's disease), 다발혈관염을 동반한 호산구성 과립종증(Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA), 거대세포 동맥염(giant cell arteritis), 다발혈관염을 동반한 과립종증(granulomatosis with polyangiitis; GPA), IgA 혈관염(IgA vasculitis; IgAV), 가와사키 질환(Kawasaki's disease), 백혈구과괴성 혈관염(leukocytoclastic vasculitis),

루푸스 혈관염(lupus vasculitis), 류마티스 혈관염(rheumatoid vasculitis), 미세 다발혈관염(microscopic polyangiitis; MPA), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa; PAN), 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 두드러기 혈관염(urticarial vasculitis), 혈관염(vasculitis), 원발성 면역 결핍증(primary immune deficiency), 만성 피로 증후군(chronic fatigue syndrome), 복합성 국소 통증 증후군(complex regional pain syndrome), 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis), 위염(gastritis), 간질성 폐 질환(interstitial lung disease), POEMS 증후군(POEMS syndrome), 레이노 증후군(Raynaud's syndrome), 원발성 면역 결핍증(primary immunodeficiency) 및 괴저성 피부염(pyoderma gangrenosum)을 포함한다.

[0267]

용어 "염증 질환"은 급성인 질환 또는 질병을 기술하는 데 사용되지만, 보다 흔히 질환 또는 질병의 기본적인 징후로서 만성 염증을 기술하는 데 사용된다. 염증 질환은 다른 것들 중에서, 신경변성 질환(diseases of neurodegeneration)(예를 들면, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환(Parkinson's disease), 헌팅톤 질환(Huntington's disease); 다른 운동실조(ataxia)를 포함함), 면역 반응이 저하되어 염증을 유발하는 질환(diseases of compromised immune response causing inflammation)(예컨대, T 세포 성숙, B 세포 및 T 세포 항상성의 조절 장애(dysregulation of T cell maturation, B cell and T cell homeostasis), 유해한 염증에 대응(counters damaging inflammation)), 예를 들면, 크론 질환(Crohn's disease)을 포함하는 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 류마티스 관절염, 루푸스(lupus), 다발 경화증(multiple sclerosis), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease)/COPD, 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's disease)을 포함한 만성 염증 질환; 고혈당 장애(hyperglycemic disorder), 당뇨병(diabetes)(I형 및 II형), 지질 대사 체도 기능 및/또는 구조에 대한 영향(affecting lipid metabolism islet function 및/또는 structure), 췌장 β세포 사멸(pancreatic β-cell death) 및 관련 고혈당 장애(related hyperglycemic disorders), 예를 들면, 심각한 인슐린 저항성(severe insulin resistance), 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 인슐린 저항성 당뇨병(insulin-resistant diabetes)(예컨대, 멘덴홀 증후군(Mendenhall's Syndrome), 베르너 증후군(Werner Syndrome), 레프러콘증(leprechaunism) 및 지방 위축성 당뇨병(lipoatrophic diabetes)) 및 이상지질혈증(*dyslipidemia*)(예컨대, 비만 환자에서 나타나는 고지질혈증(hyperlipidemia), 저밀도 지단백질(LDL) 상승(elevated low-density lipoprotein), 고밀도 지단백질(HDL) 저하(depressed high-density lipoprotein), 트리글리세리드 상승(elevated triglyceride) 및 대사 증후군(metabolic syndrome), 간 질환(liver disease), 신장 질환(renal disease)(플라크의 세포 사멸(apoptosis in plaque), 사구체 질환(glomerular disease)), 심혈관 질환(cardiovascular disease)(특히 경색(infarction), 허혈(ischemia), 뇌졸중(stroke), 압력 과부하(pressure overload) 및 재관류 중 합병증(complications during reperfusion)을 포함함), 근육 변성(muscle degeneration) 및 위축증(atrophy), 저 등급 염증(low grade inflammation), 통풍(gout), 실리코증(silicosis), 죽상 경화증(atherosclerosis) 및 뇌졸중(stroke), 연령-관련 치매(age-associated dementia) 및 알츠하이머 질환의 산발적 형태(sporadic form of Alzheimer's disease)를 포함하는 심장 및 신경(중추 및 말초 둘 다) 증상과 같은 관련 상태, 및 우울증(depression)을 포함하는 정신 상태(psychiatric condition), 뇌졸중 및 척수 손상(spinal cord injury), 동맥경화증(arteriosclerosis)을 포함한다. 이러한 질환에서, 상승된 MIF는 질환 상태 및/또는 병태가 본 개시내용에 따른 화합물 및/또는 약제학적 조성물을 사용한 치료요법에 반응하도록 하는 것이 매우 흔히 관찰된다. 본원에 기술된 바와 같은 특징의 자가면역 질환과 염증 질환 사이에 일부 오버랩(overlap)이 존재함에 주목한다.

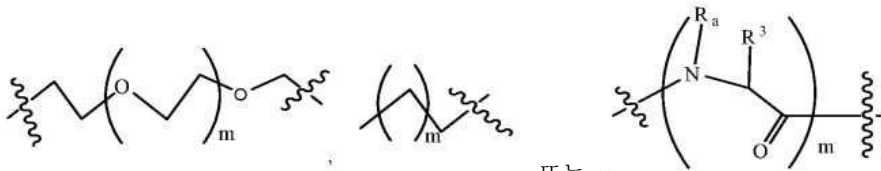
[0268]

용어 "링커"는 대식구 이주 억제 인자 결합 모이어티(MIFBM)를 임의로 적어도 하나(바람직하게는 1개 또는 2개)의 커넥터 모이어티 [CON]에 의해 본 개시내용에 따른 화합물 내 공유 결합을 통해 아시알로당단백질 수용체 결합 모이어티(ASGPRBM)에 연결시키는 복합체 링커를 포함하는 화학 실체를 지칭한다. 분자의 2개의 활성 부위, 즉, MIFBM과 ASGPRBM 그룹 사이의 링커는 길이가 약 5Å 내지 약 50Å 이상, 길이가, 약 6Å 내지 약 45Å, 길이가 약 7Å 내지 약 40Å, 길이가 약 8Å 내지 약 35Å, 길이가 약 9Å 내지 약 30Å, 길이가 약 10Å 내지 약 25Å, 길이가 약 7Å 내지 약 20Å, 길이가 약 5Å 내지 약 16Å, 길이가 약 5Å 내지 약 15Å, 길이가 약 6Å 내지 약 14Å, 길이가 약 10Å 내지 약 20Å, 길이가 약 11Å 내지 약 25Å 등이다. 특정 링커의 길이는 훨씬 더 길 수 있지만, 에틸렌 글리콜 단위를 기반으로 하고 길이가 2 내지 15개의 글리콜 단위, 1 내지 8개의 글리콜 단위, 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 및 6개의 글리콜 단위인 링커가 사용될 수 있다. 본원에 달리 개시된 길이를 지닌 링커를 사용함으로써, MIFBM 그룹 및 ASGPRBM 그룹을 간세포 상의 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 본 개시내용에 따른 화합물의 생물학적 활성의 장점을 유리하게 취하도록 위치시켜 라이소좀 분해 메카니즘 또는 간세포의 다른 분해 메카니즘 내 MIF 순환하는 단백질의 선택적이고 표적화된 분해를 야기할 수 있다. 링커 구성성분의 선택은 생체적합성(biocompatibility), 수성 및 유기 매질 속에서의 용해도, 및 낮은 면역원성/항원성의 이의 문서화된 특성을 기반으로 한다. 다수의 링커가 달리 본원에 기술된 바와 같이 사용될 수 있지만, 폴리

에틸렌글리콜(PEG) 연결, 폴리프로필렌 글리콜 연결, 또는 폴리에틸렌글리콜-코-폴리프로필렌 올리고머(약 100 개 단위 이하, 약 1 내지 100, 약 1 내지 75, 약 1 내지 60, 약 1 내지 50, 약 1 내지 35, 약 1 내지 25, 약 1 내지 20, 약 1 내지 15, 2 내지 10, 약 4 내지 12, 약 1 내지 8, 1 내지 3, 1 내지 4, 2 내지 6, 1 내지 5개 등)가 이들 분자의 화학적 및 생물학적 특성으로 인하여 링커로서 선호될 수 있다. 에틸렌 글리콜 단위가 2 내지 15인 폴리에틸렌(PEG) 연결이 때때로 사용된다. 본 개시내용에 따른 링커, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 링커 또는 다른 링커를 기술하는 경우, 하나 이상의 추가의 그룹(예컨대, 메틸렌 그룹, 아미드 그룹, 케토 그룹, 아민 그룹 등)을 링커 그룹의 한쪽 끝에 공유결합으로 부착시켜 ASGPRBM 그룹, [CON] 그룹, 다른 링커 그룹 또는 CPBM 그룹을 부착시킬 수 있다.

[0269] 대안적인 링커는 예를 들면, 임의로 하나 이상의 연결 그룹(바람직하게는 폴리아미노산 링커의 한쪽 또는 양쪽 끝에서 1 또는 2개의 연결 그룹)을 포함하는, 길이가 100개 이하인 아미노산(임의의 유형의, 바람직하게는 D- 또는 L-아미노산, 바람직하게는 천연적으로 발생하는 L-아미노산)(길이가 약 1 내지 75개, 약 1 내지 60개, 약 1 내지 50개, 약 1 내지 45개, 약 1 내지 35개, 약 1 내지 25개, 약 1 내지 20개, 약 1 내지 15개, 2 내지 10 개, 약 4 내지 12개, 약 5 내지 10개, 약 4 내지 6개, 약 1 내지 8개, 약 1 내지 6개, 약 1 내지 5개, 약 1 내지 4개, 약 1 내지 3개 등)의 폴리아미노산 링커를 포함할 수 있다.

[0270] 예시적인 링커는 화학 구조:



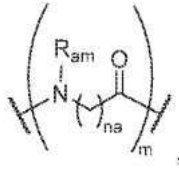
[0271] 또는 $\text{---}(\text{---N}(\text{R}_a)\text{---C}(\text{R}_3)\text{---O})_m\text{---}$ 에 따른 것 또는 알킬렌 글리콜 단위가 1 내지 100개, 예를 들면, 약 1 내지 75개, 약 1 내지 60개, 약 1 내지 50개, 약 1 내지 45개, 약 1 내지 35개, 약 1 내지 25개, 약 1 내지 20개, 약 1 내지 15개, 2 내지 10개, 약 4 내지 12개, 약 5 내지 10개, 약 4 내지 6개, 약 1 내지 8개, 약 1 내지 6개, 약 1 내지 5개, 약 1 내지 4개, 약 1 내지 3개인 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리프로필렌-코-폴리에틸렌 글리콜 링커를 포함하고;

[0272] 여기서 R_a 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 또는 알칸올이거나 또는 R^3 (프롤린)과 사이클릭 환을 형성하고 R^3 은 예를 들면, 알라닌(메틸), 아르기닌(프로필렌구아니딘), 아스파라긴(메틸렌카복시아미드), 아스파르트산(에탄산), 시스테인(티올, 환원되거나 산화된 디-티올), 글루타민(에틸카복시아미드), 글루탐산(프로판산), 글리신(H), 히스티딘(메틸렌이미다졸), 이소류신(1-메틸프로판), 류신(2-메틸프로판), 라이신(부틸렌아민), 메티오닌(에틸메틸티오에테르), 페닐알라닌(벤질), 프롤린 하이드록시프롤린(R^3 은 R_a 및 인접한 질소 그룹과 함께 사이클릭 환을 형성함으로써 피롤리딘 또는 하이드록시피롤리딘 그룹을 형성한다), 세린(메탄올), 트레오닌(에탄올, 1-하이드록시에탄), 트립토판(메틸렌인돌), 타이로신(메틸렌 페놀) 또는 발린(이소프로필)로 이루어진 그룹으로부터 선택된, D- 또는 L 아미노산(예를 들면, 천연적으로 발생하는 L-아미노산)으로부터 유도된 측쇄이고;

[0273] m(이러한 사용의 맥락 내에서)은 1 내지 100, 예를 들면, 1 내지 75, 1 내지 60, 1 내지 55, 1 내지 50, 1 내지 45, 1 내지 40, 2 내지 35, 3 내지 30, 1 내지 15, 1 내지 12, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6의 범위, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이다.

[0274] 다른 예시적인 링커는 이에 대해 라이신 그룹 또는 다른 아미노산 모이어티가 링커(이는 MIFBM 및/또는 ASGPRBM 그룹에 결합할 수 있는 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어질 수 있다)의 한쪽 또는 양쪽 끝에 결합된, 1 내지 100개, 예를 들면, 1 내지 75개, 1 내지 60개, 1 내지 55개, 1 내지 50개, 1 내지 45개, 1 내지 40개, 2 내지 35개, 3 내지 30개, 1 내지 15개, 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 에틸렌 글리콜 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜 링커를 포함한다. 여전히 다른 링커는 본원에 달리 기술된 바와 같은 MIFBM 및/또는 ASGPRBM 모이어티에 결합된 아미노산 잔기(D 또는 L)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 달리 기술된 바와 같이, 아미노산은 어느 곳에서도 링커를 MIFBM 및/또는 ASGPRBM 그룹에 제공하는 데 있어서 산(아실) 그룹으로부터 아미노 그룹을 분리하는 1 내지 15개의 메틸렌 그룹을 갖고, 여기서 링커는 펩타이드 링커를 통해 함께 연결되어 링커를 형성하는 1 내지 100개, 1 내지 75개, 1 내지 60개, 1 내지 55개, 1 내지 50개, 1 내지 45개, 1 내지 40개, 2 내지 35개, 3 내지 30개, 1 내지 15개, 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개,

1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 그룹을 함유한다. 이러한 링커는 다음 화학 구조로 나타낸다:



[0275]

[0276]

여기서, R_{om} 은 H 또는 1개 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0277]

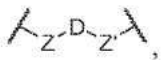
na 는 1 내지 15, 예를 들면, 1 내지 12, 1 내지 10, 1 내지 8의 범위, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11의 정수이고;

[0278]

m 은 1 내지 100, 예를 들면, 1 내지 75, 1 내지 60, 1 내지 55, 1 내지 50, 1 내지 45, 1 내지 40, 2 내지 35, 3 내지 30, 1 내지 15, 1 내지 12, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6의 범위, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이거나,

[0279]

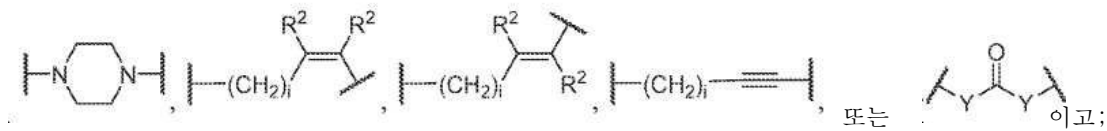
또는 다른 링커는 다음 화학식 또는 이의 약제학적 염에 따른다:



[0280]

[0281]

여기서, Z 및 Z' 는 각각 독립적으로 결합, $-(CH_2)_i-O$, $-(CH_2)_i-S$, $-(CH_2)_i-N-R$,



[0282]

여기서 상기 $-(CH_2)_i$ 그룹은, Z 또는 Z' 에 존재하는 경우, 커넥터 (CON), MIFBM 또는 ASGPRBM에 결합하고;

[0283]

각각의 R 은 H, 또는 C_1-C_3 알킬 또는 알칸올 그룹이고;

[0284]

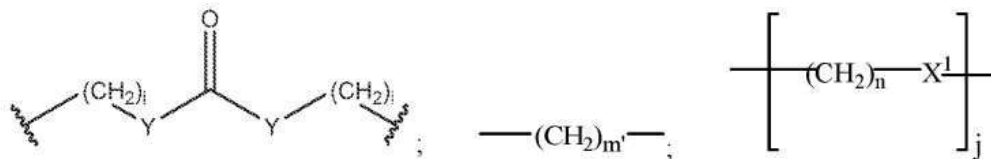
각각의 R^2 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬 그룹이고;

[0285]

각각의 Y 는 독립적으로 결합, O, S 또는 N-R이고;

[0286]

각각의 i 는 독립적으로 0 내지 100, 예를 들면, 0 내지 75, 1 내지 60, 1 내지 55, 1 내지 50, 1 내지 45, 1 내지 40, 2 내지 35, 3 내지 30, 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6의 범위, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이고;



[0287]

D 는 단 Z , Z' 및 D 는 각각 동시에 결합이 아니고;

[0288]

j 는 1 내지 100, 예를 들면, 1 내지 75, 1 내지 60, 1 내지 55, 1 내지 50, 1 내지 45, 1 내지 40, 2 내지 35, 3 내지 30, 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6의 범위, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이고;

[0289]

m' 는 1 내지 100, 예를 들면, 1 내지 75, 1 내지 60, 1 내지 55, 1 내지 50, 1 내지 45, 1 내지 40, 2 내지 35, 3 내지 30, 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6의 범위, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이고;

[0290]

n 은 1 내지 100, 예를 들면, 1 내지 75, 1 내지 60, 1 내지 55, 1 내지 50, 1 내지 45, 1 내지 40, 2 내지 35, 3 내지 30, 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6의 범위, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수이고;

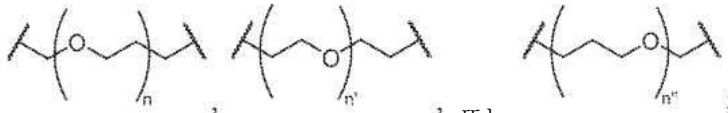
[0291]

X^1 은 O, S 또는 N-R이고;

[0292]

R 은 H, 또는 C_1-C_3 알킬 또는 알칸올 그룹이다.

[0293] 본원에 포함된 다른 링커는 다음 화학 구조에 따른 링커를 포함한다:

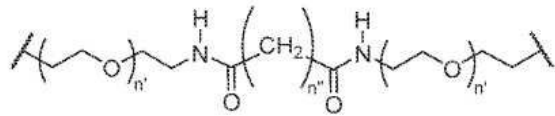


[0294]

[0295] 여기서, 각각의 n 및 n'는 독립적으로 1 내지 25, 예를 들면, 1 내지 15, 1 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 및 2 내지 3의 범위 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 정수이고;

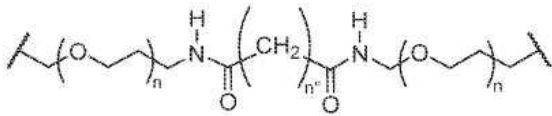
[0296] 각각의 n''는 독립적으로 0 내지 8, 예를 들면, 1 내지 7의 범위, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이다.

[0297] 링커는 또한 서로 직접 또는 [CON] 그룹을 통해 부착된 2개 이상의 링커 분절(상기 기술된 링커를 기반으로 함)을 포함함으로써 복합체 링커를 형성할 수 있다. 제1 및 제2 (PEG) 링커 그룹을 연결하는 [CON] 그룹(특히 본원에 달리 기술된 디아미드 [CON] 그룹)을 포함하는 특정의 링커는 다음의 구조를 포함하고:



[0298]

또는



[0299]

[0300] 여기서, 각각의 n 및 n'는 독립적으로 1 내지 25, 예를 들면, 1 내지 15, 1 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 및 2 내지 3의 범위 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 정수이고;

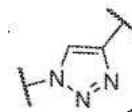
[0301] 각각의 n''는 독립적으로 0 내지 8, 예를 들면, 1 내지 7의 범위, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이다. 이러한 링커 각각은 또한 각각의 링커 그룹의 원위 말단(distal end)에서 1 내지 4개의 메틸렌 그룹을 함유하는 알킬렌 그룹을 함유함으로써 링커 그룹의 연결을 촉진할 수 있음에 주목한다.

[0302] 커넥터 그룹 [CON]을 포함하는 다른 링커는 다음 화학식으로 나타낸 그룹을 포함하고:

[0303] PEG-[CON]-PEG

[0304]

여기서, 각각의 PEG는 독립적으로 1 내지 12개의 에틸렌 글리콜 잔기를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜 그룹이고



[CON]은 본원에 달리 제시된 바와 같은 커넥터 그룹, 예를 들면, 트리아졸 그룹이다.

[0305] 일반식 "CON" 또는 [CON]으로 나타내지는 용어 "커넥터"는 활성화된 링커와 MIFBM 모이어티(이는 또한 때때로 링커와 모이어티를 공유결합으로 결합시키기 위해 활성화된다) 또는 활성화된 링커를 지닌 ASGPRBM 그룹과 활성화된 링커의 반응 생성물로부터 형성된 본 개시내용에 따른 이작용성 화합물에 임의로 포함된 화학 모이어티를 기술하는 데 사용된다. 커넥터 그룹은 흔히 본 개시내용에 따른 이작용성 또는 다작용성 화합물을 생산하기 위해 달리 기술된 바와 같은 커넥터 그룹을 제공할 수 있는 반응성 그룹을 함유하는 2개 이상의 별도의 화학 단편의 용이한 축합으로부터 형성된 수득되는 모이어티이다. 커넥터는 본 개시내용에 따른 이작용성 화합물을 제공하는 데 사용되는 특이적인 화학의 결과이라는 점에서 커넥터는 링커와 구별가능할 수 있음에 주목하며, 여기서 이러한 그룹의 반응 생성물은, 특정의 예에서 커넥터 그룹이 본원에 달리 기술된 바와 같이 링커 그룹 내로 혼입되어 이와 통합된다고 해도, 확인가능한 커넥터 그룹 또는 링커 그룹과 구별가능한 커넥터 그룹의 부분을 생성한다. 커넥터 그룹은 다수의 링커에 연결되어 동일한 분자 내에서 다작용성(즉, 하나 이상의 CPBM 모이어티 및/또는 하나 이상의 ASGPRBM/FCRNBM 모이어티)을 제공할 수 있음이 주목된다. 커넥터 그룹과 링커 그룹의 설명 사이에 일부 오버랩이 있을 수 있어 커넥터 그룹이, 보다 일반적인 커넥터 그룹, 예를 들면, 아마이드 그룹, 산소(에테르), 황(티오에테르) 또는 아민 연결, 우레아 또는 카보네이트 -OC(O)O- 그룹과 관련하여 또는 본원에 달리 기술된 바와 같이, 실제로 혼입되거나 링커의 부분을 형성할 수 있음이 주목된다. 커넥터(또는 링커)는 다음

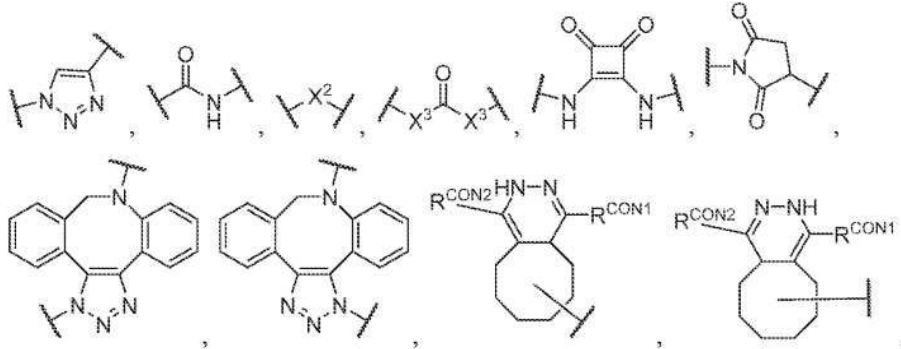
의 기호를 사용하여 다른 그룹에 연결되는 것으로 나타난 위치에서 MIFBM, ASGPRBM 또는 링커에 연결될 수 있다:



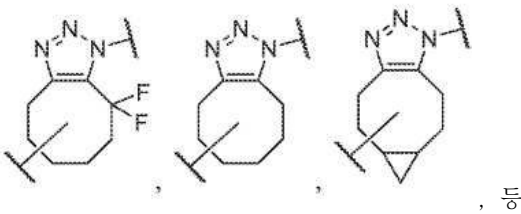
[0306]

[0307] 2개 이상의 이러한 그룹이 링커 또는 커넥터에 존재하는 경우, ASGPRBM, 링커 또는 MIFBM 중 어느 것도 이러한 그룹에 결합될 수 있다. 기호가 사용되지 않는 경우, 링커는 모이어티의 하나 이상의 위치에 있을 수 있다.

[0308] 본 개시내용에 사용된 일반적인 커넥터 그룹은 다음의 화학 그룹:



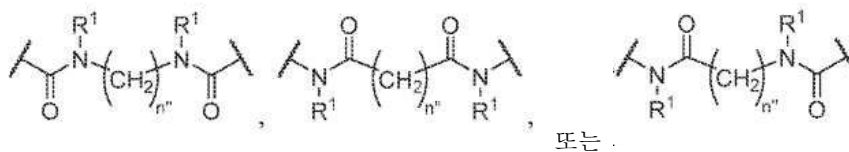
[0309]



[0310]

[0311] (여기서, R^{CON1} 및 R^{CON2}는 각각 독립적으로 H, 메틸 또는 결합(다른 모이어티에 대한 부착을 위해)이다);

[0312] 다음 구조에 따른 디아미드(diamide) 그룹:



[0313]

[0314] (여기서, X²는 CH₂, O, S, NR⁴, C(O), S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂, 또는 OS(O)₂O이고;

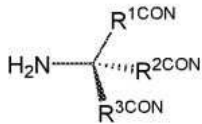
[0315] X³은 O, S, NR⁴이고;

[0316] R⁴는 H, C₁-C₃ 알킬 또는 알칸올 그룹, 또는 -C(O)(C₁-C₃) 그룹이고;

[0317] R₁은 H 또는 C₁-C₃ 알킬 그룹이고;

[0318] n"는 독립적으로 0 내지 8, 예를 들면, 1 내지 7의 범위, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이다)을 포함하거나; 또는

[0319] 커넥터 그룹 [CON]은 다음 화학 구조에 따른 그룹이다:



[0320]

[0321] 여기서,

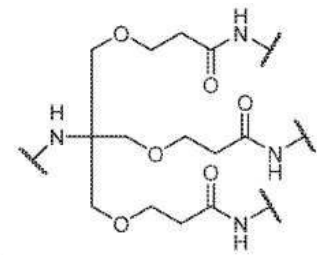
[0322] R^{1CON} , R^{2CON} 및 R^{3CON} 은 각각 독립적으로 H, $-(CH_2)_{MC1}$, $-(CH_2)_{MC1a}C(O)_{XA}(NR^4)_{XA}-(CH_2)_{MC1a}$, $-(CH_2)_{MC1a}(NR^4)_{XA}C(O)_{XA}-(CH_2)_{MC1a}$ 또는 $-(CH_2)_{MC1a}O-(CH_2)_{MC1}-C(O)NR^4$ -이고, 단 R^{1CON} , R^{2CON} 및 R^{3CON} 은 동시에 H가 아니고;

[0323] 각각의 MC1은 독립적으로 1 내지 4의 범위, 예를 들면, 1 또는 2의 정수이고;

[0324] 각각의 MC1a는 독립적으로 0 내지 4의 범위, 예를 들면, 0, 1 또는 2의 정수이고;

[0325] R^4 는 H, C₁-C₃ 알킬 또는 알칸올 그룹, 또는 $-C(O)(C_1-C_3)$ 그룹이다.

[0326] 상기 나타낸 트리아졸 그룹은 예시적인 커넥터 그룹이다. 추가의 예시적인 커넥터 그룹은 적어도 하나의 MIFBM



및/또는 적어도 하나의 ASPRGBM(예를 들면, 3개의 ASPRGBM 모이어티)에 연결된 것이다. 이러한 커넥터 그룹은 GN₃을 형성하기 위해 사용될 수 있다.

[0327] 각각의 커넥터는 하나 이상의 메틸렌 그룹으로 연장되어 링커 그룹, 다른 CON 그룹, MIFBM 그룹 또는 ASPRGBM에 대한 연결을 촉진할 수 있음에 주목한다. 특정의 예에서, 문맥 내에서 디아미드 그룹은 또한 링커 그룹으로서 독립적으로 작용할 수 있음에 주목한다.

[0328] **추가적 갈락토스- 및 탈로스-기반 ASGPR 결합 모이어티**

[0329] 특정의 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 II의 일반 화학 구조에 따라 환자 또는 대상체에서 질환 상태 또는 병태와 관련된 순환하는 단백질을 제거하기 위해 유용한 화합물에 관한 것이다:



화학식 II

[0330]

[0331] 본원에 사용된 바와 같은 "세포의 단백질 표적화 리간드"는 용어 CPBM(세포 단백질 결합 모이어티)와 상호교환적으로 사용된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "ASGPR 리간드"는 본원에 정의된 바와 같은 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티와 상호교환적으로 사용된다.

[0332] 화학식 II의 화합물에서, 각각의 [CON]은, 존재하는 경우, [CPBM] 또는 [CRBM]에 직접 연결하거나 [LINKER-2]를 [CPBM] 또는 [CRBM]에 연결하는 임의의 커넥터 화학 모이어티이다.

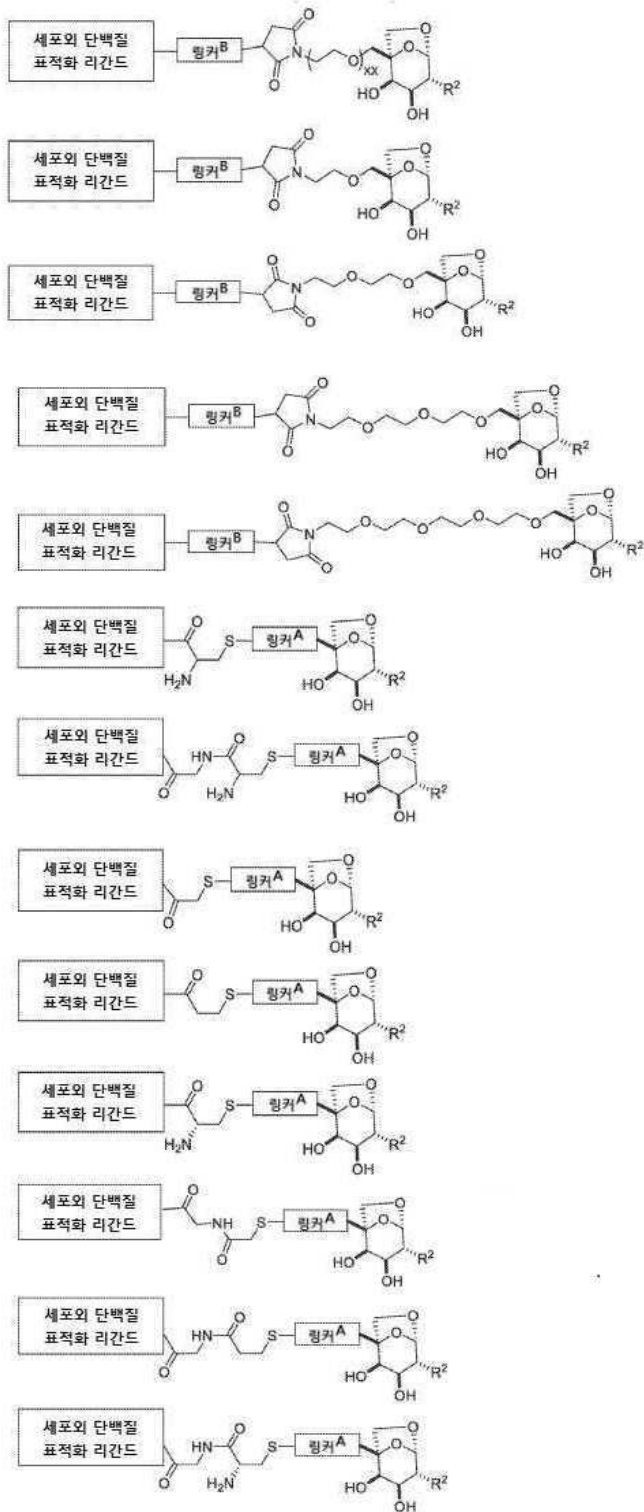
[0333] 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성체, 용매화물 또는 다형체에서:

[0334] [LINKER-2]는 임의로 [CON], 예를 들면, [MULTICON] 그룹을 통해 하나 이상의 [CRBM] 및/또는 [CPBM] 그룹에 공유결합으로 부착되는 1 내지 15의 원자를 갖는 화학 모이어티이고, 여기서 상기 [LINKER-2]는 임의로 자체적으로 하나 이상의 [CON] 또는 [MULTICON] 그룹(들)을 함유하고;

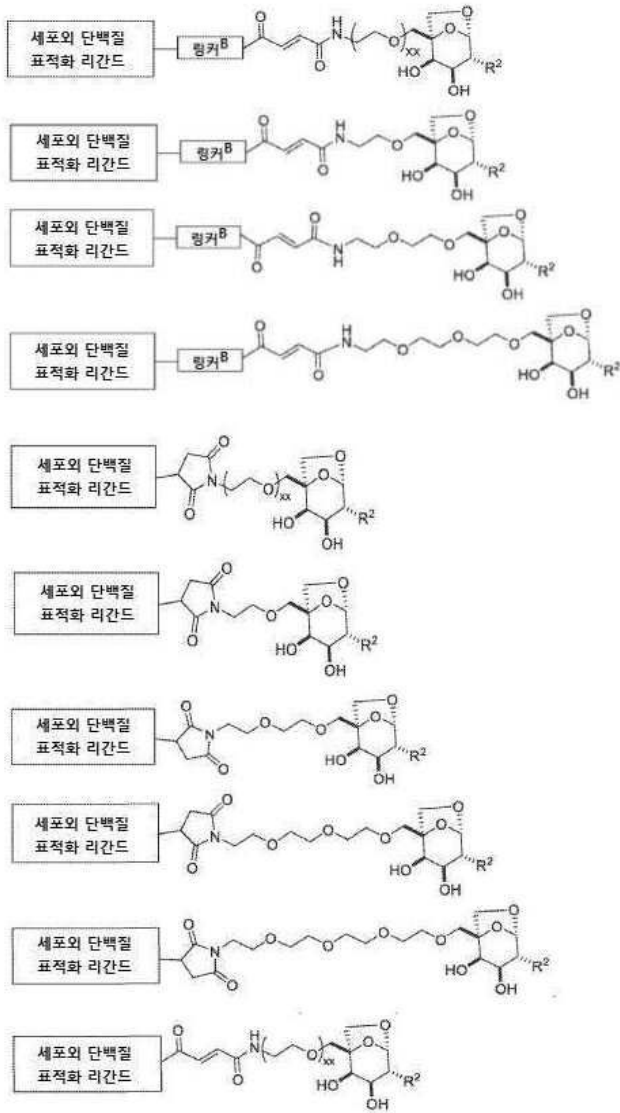
[0335] k'는 1 내지 15의 정수이고;

- [0336] j' 는 1 내지 15의 정수이고;
- [0337] h 및 h' 는 각각 독립적으로 0 내지 15의 정수이고;
- [0338] i_L 은 0 내지 15의 정수이고;
- [0339] 단, h , h' 및 i_L 중 적어도 하나는 적어도 1이다.
- [0340] [MULTICON] 그룹은 [CRBM] 또는 [CPBM] 중 하나 이상을 [LINKER-2] 중 하나 이상에 연결할 수 있다. 다양한 실시양태에서, [LINKER-2]는 원자가가 1 내지 10이다. 다양한 실시양태에서, [LINKER-2]는 원자가가 1 내지 5이다. 다양한 실시양태에서, [LINKER-2]는 원자가가 1, 2 또는 3이다. 다양한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, [LINKER-2]는 링커^A, 링커^B, 링커^C, 링커^D, 및/또는 본원에 정의된 바와 같은 이의 조합 중 하나 이상을 포함한다.
- [0341] 화학식 II의 화합물에서, xx 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 및 25로부터 독립적으로 선택된다.
- [0342] 화학식 II의 화합물에서, yy 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 및 25로부터 독립적으로 선택된다.
- [0343] 화학식 II의 화합물에서, zz 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 및 25로부터 독립적으로 선택된다.
- [0344] 화학식 II의 화합물에서, X^1 은 0, S, N(R^b), 및 C(R⁴)(R⁴)로부터 선택된 1 내지 5개의 연속된 원자(contiguous atom)이고, 여기서 X^1 이 1개의 원자이면 X^1 은 0, S, N(R⁶), 또는 C(R⁴)(R⁴)이고, X^1 이 2개의 원자인 경우 X^1 의 1개 이하의 원자는 0, S, 또는 N(R⁶)이고, X^1 이 3, 4, 또는 5개의 원자인 경우 X^1 의 2개 이하의 원자는 0, S, 또는 N(R⁶)이고;
- [0345] 각각의 발생 시 R³은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 할로알킬(예를 들면, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, 및 -CF₂CF₃), 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알키닐, 및 헤테로아릴, 헤테로사이클, -OR⁸, 및 -NR⁸R⁹로부터 독립적으로 선택되고;
- [0346] R⁴는 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -OR⁶, -NR⁶R⁷로부터 독립적으로 선택되고;
- [0347] R⁶ 및 R⁷은 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -알킬-OR⁸, -알킬-NR⁸R⁹, C(O)R³, S(O)R³, C(S)R³, 및 S(O)₂R³으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0348] R⁸ 및 R⁹는 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된다.
- [0349] A. 화학식 II의 갈락토스-기반 ASGPR-결합 세포 수용체 결합 모이어티

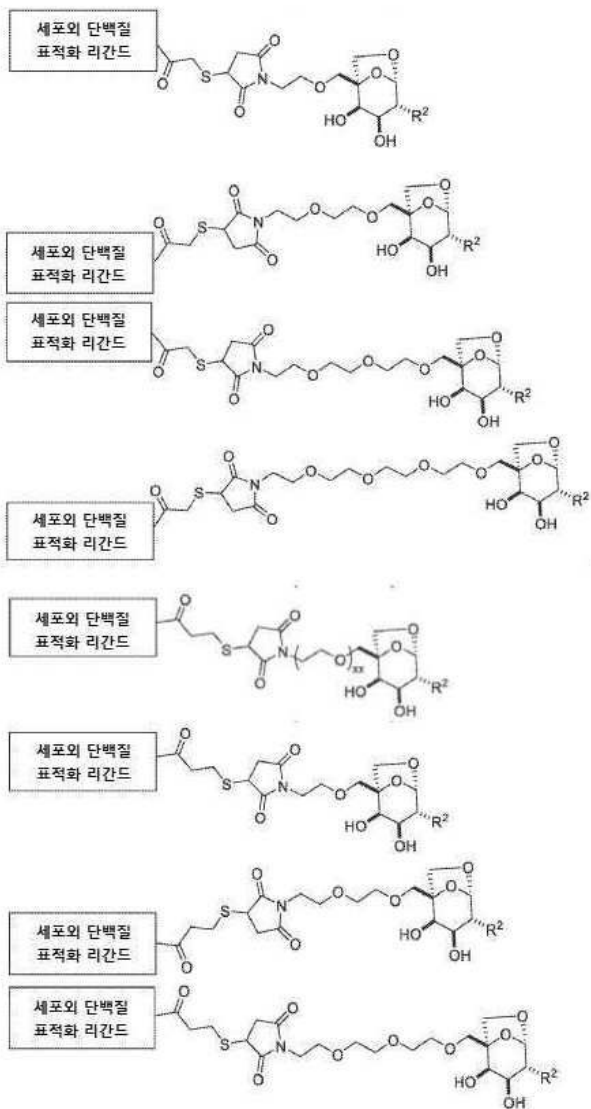
[0350] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택된다:



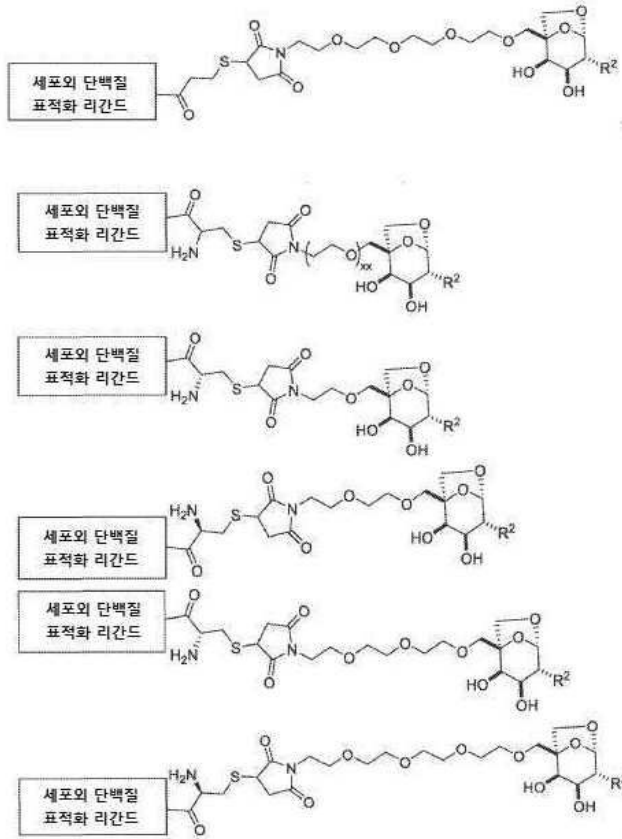
[0352]



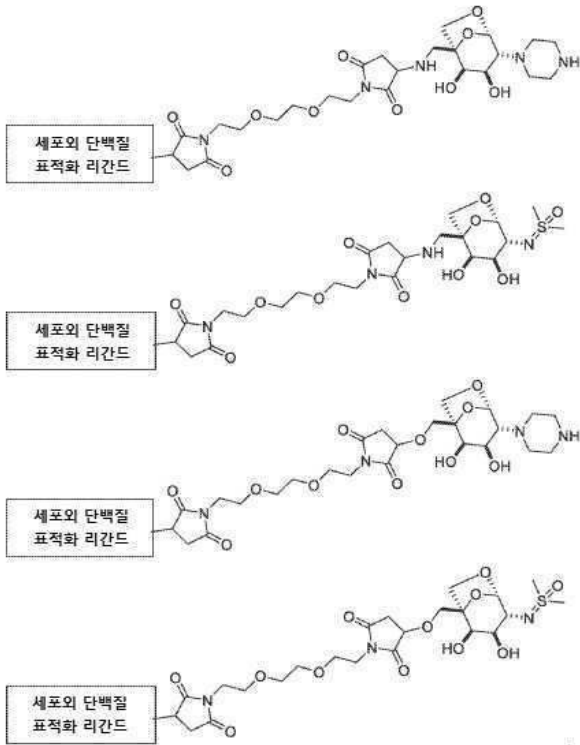
[0353]



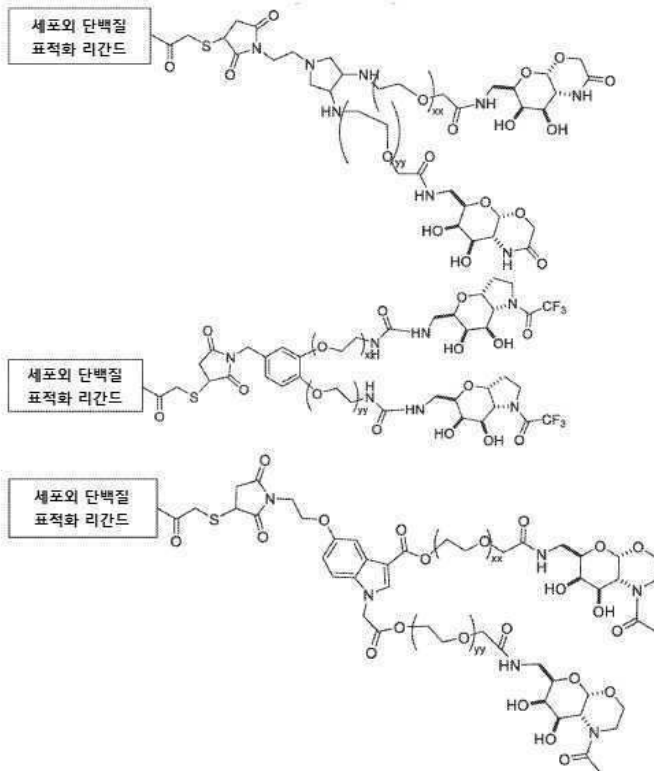
[0355]



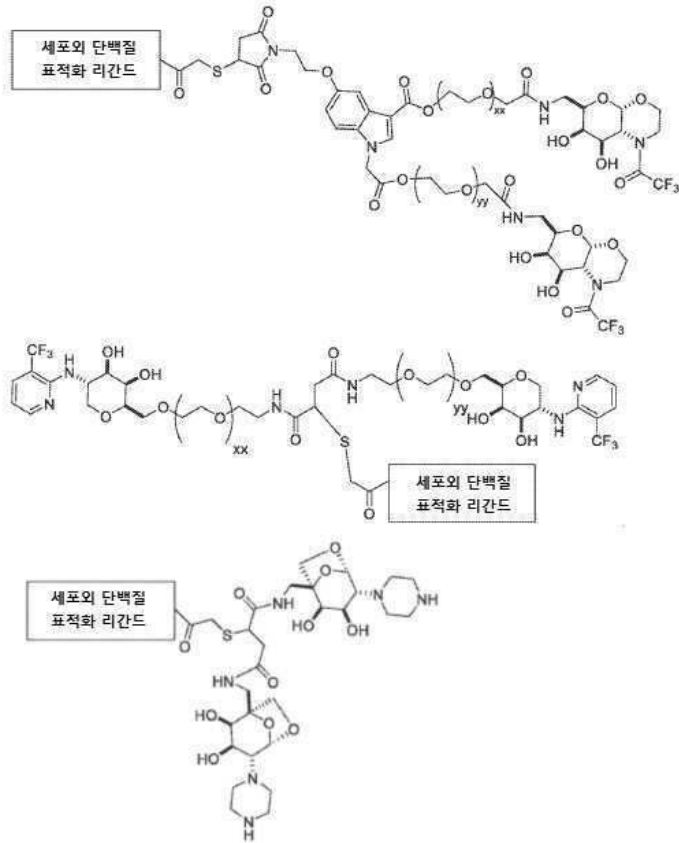
[0356]



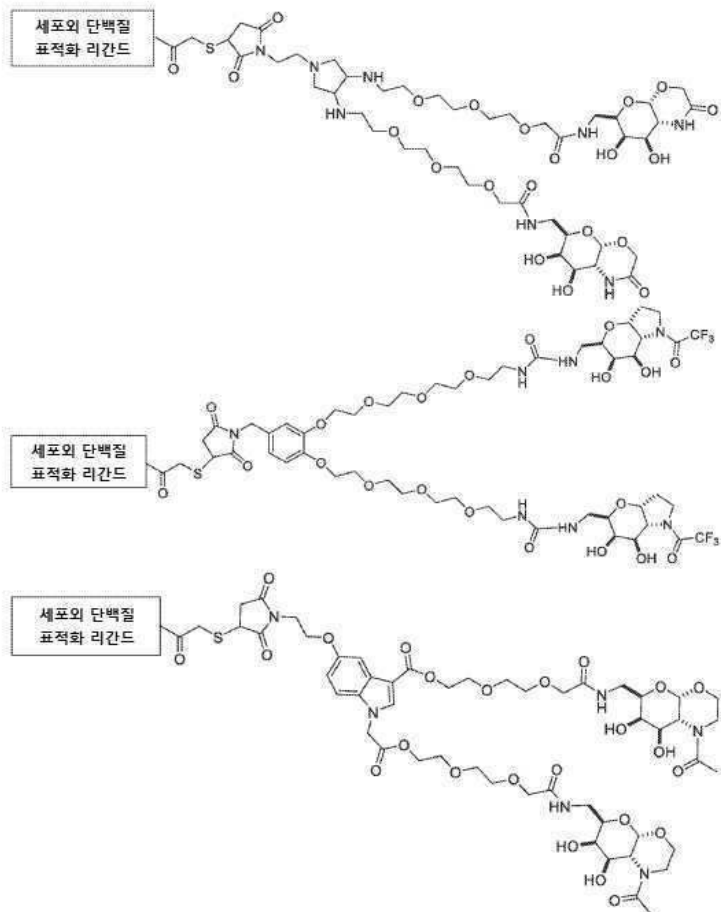
[0359]



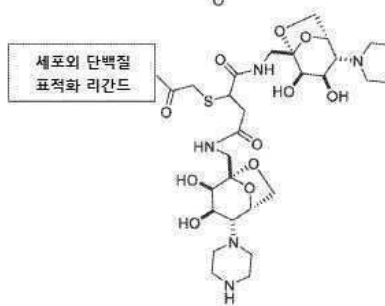
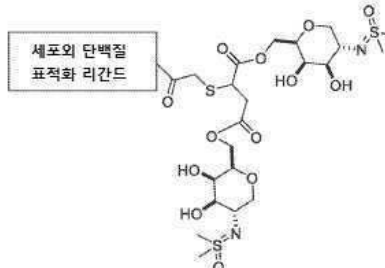
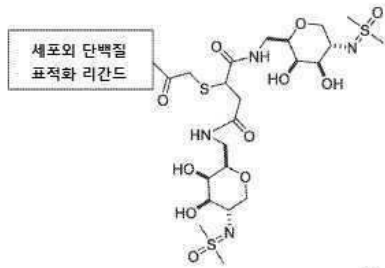
[0360]



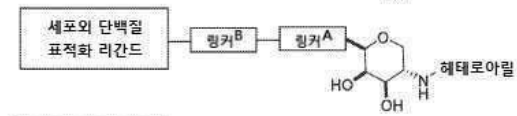
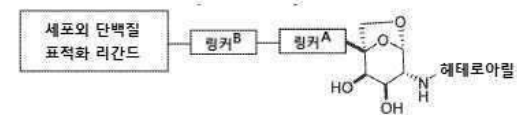
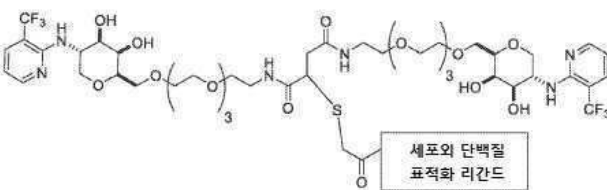
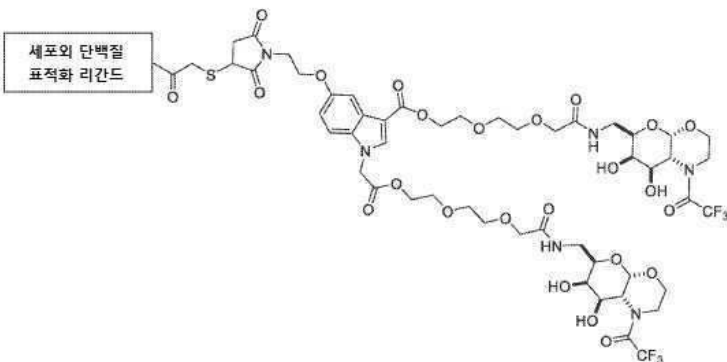
[0361]



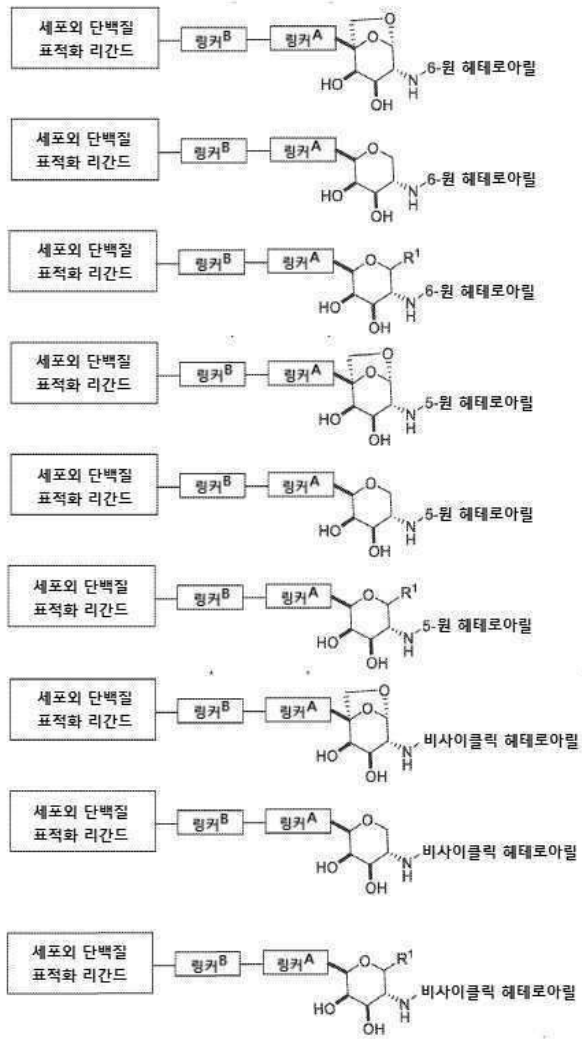
[0362]



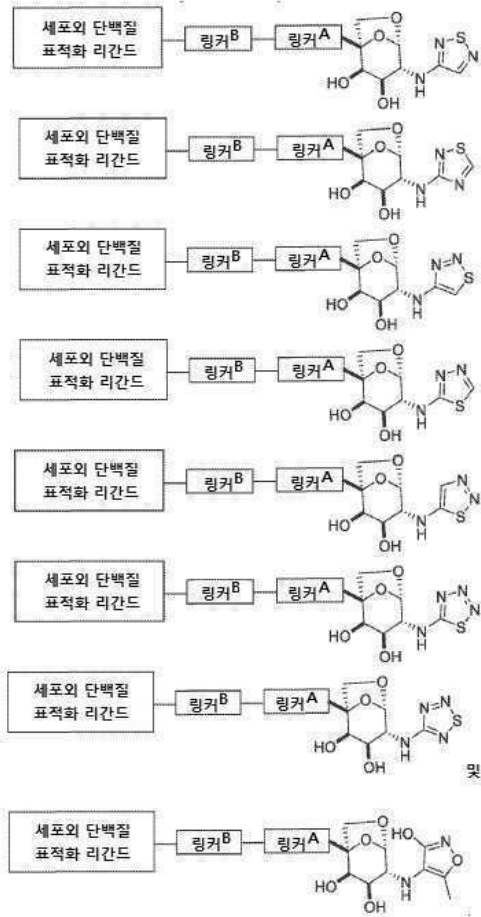
[0363]



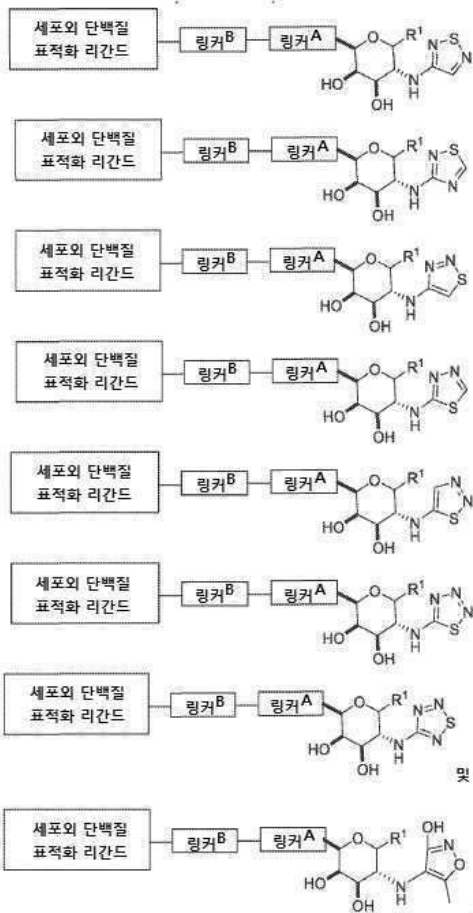
[0364]



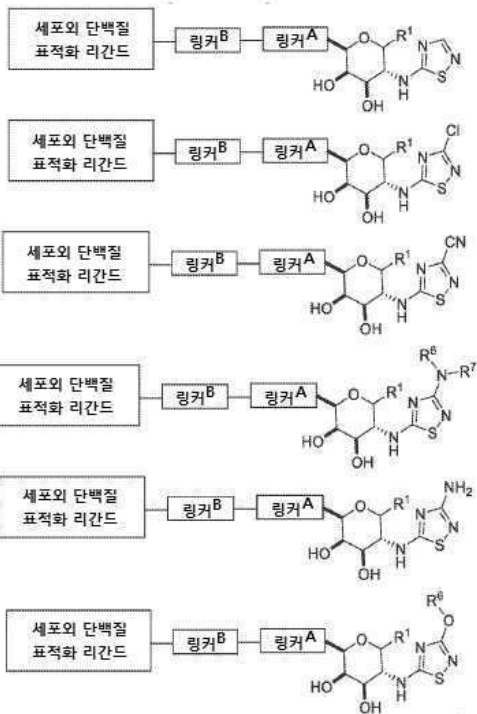
[0365]



[0366]

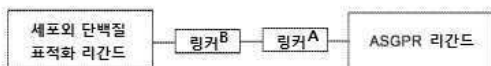


[0367]

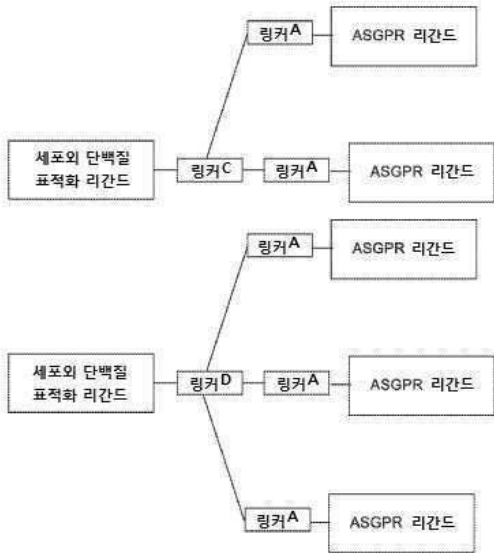


[0368]

[0369] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음 구조 중 하나를 갖는다:

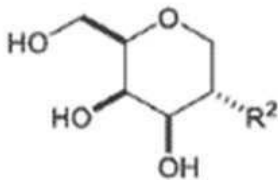


[0370]

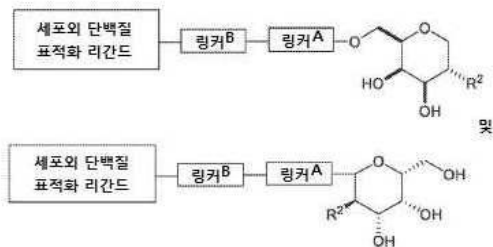


[0371]

[0372] 다양한 실시양태에서, ASGPR 리간드는 C¹ 또는 C⁵(R¹ 또는 R⁵) 위치에서 연결되어 분해되는 화합물을 형성한다. 다양한 실시양태에서, ASGPR 리간드는 C⁶ 위치에서 연결되어 분해되는 화합물을 형성한다. 예를 들면, ASGPR 리



간드가 인 경우, 화학식 II의 ASGPR 결합 화합물의 비-제한적 예는:



[0373]

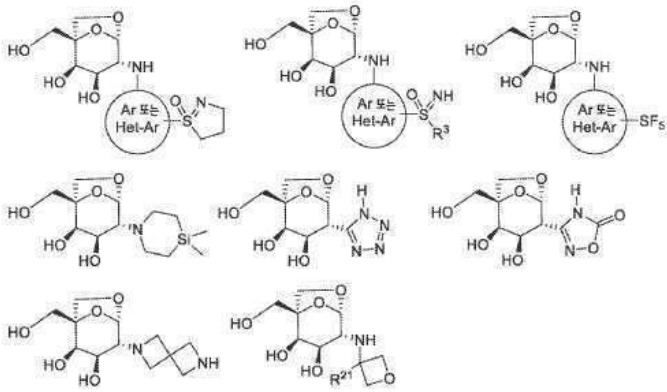
, 또는 이의 이- 또는 삼-치환된 버전(version) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 여기서 이- 또는 삼-치환은 링커 모이어티에 부착된 추가의 갈락토스 유도체의 수를 지칭한다.

[0374]

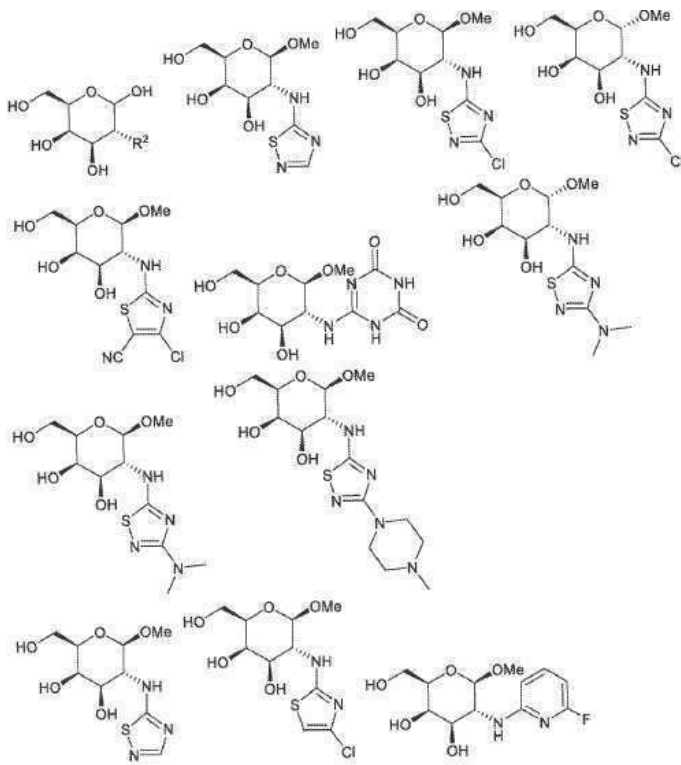
ASGPR 리간드가 분해제(degrader)에서 사용하기 위해 도출된 실시양태 중 어느 것에서도, ASGPR 리간드는 C⁵ 위치(예컨대, 이는 인접한 C⁶ 탄소 하이드록실 또는 연결 목적을 위해 사용될 수 있는 다른 작용성 모이어티를 지칭한다)에서 세포의 단백질 표적화 리간드를 통해 전형적으로 연결된다. 링커 및 세포의 단백질 표적화 리간드가 C¹ 위치를 통해 연결된 경우, 이러한 탄소는 예를 들면, 하이드록실, 아미노, 알릴, 알킨 또는 하이드록실-알릴 그룹과의 연결을 위해 적절하게 작용화된다.

[0375]

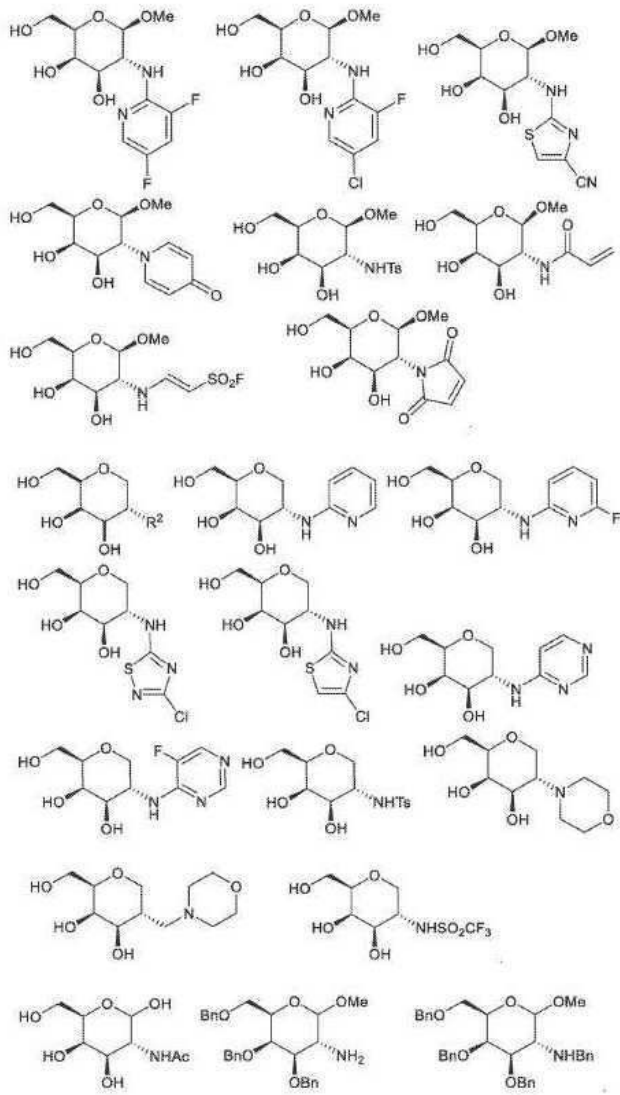
다양한 실시양태에서, ASGPR 리간드는 C³ 또는 C⁴ 위치에서 연결되지 않는데, 이는 이러한 위치가 간에서 ASGPR 결합을 위해 갈슘과 킬레이팅(chelating)되기 때문이다. 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물 내로의 혼입을 위한 ASGPR 리간드는 다음으로부터 선택된다:



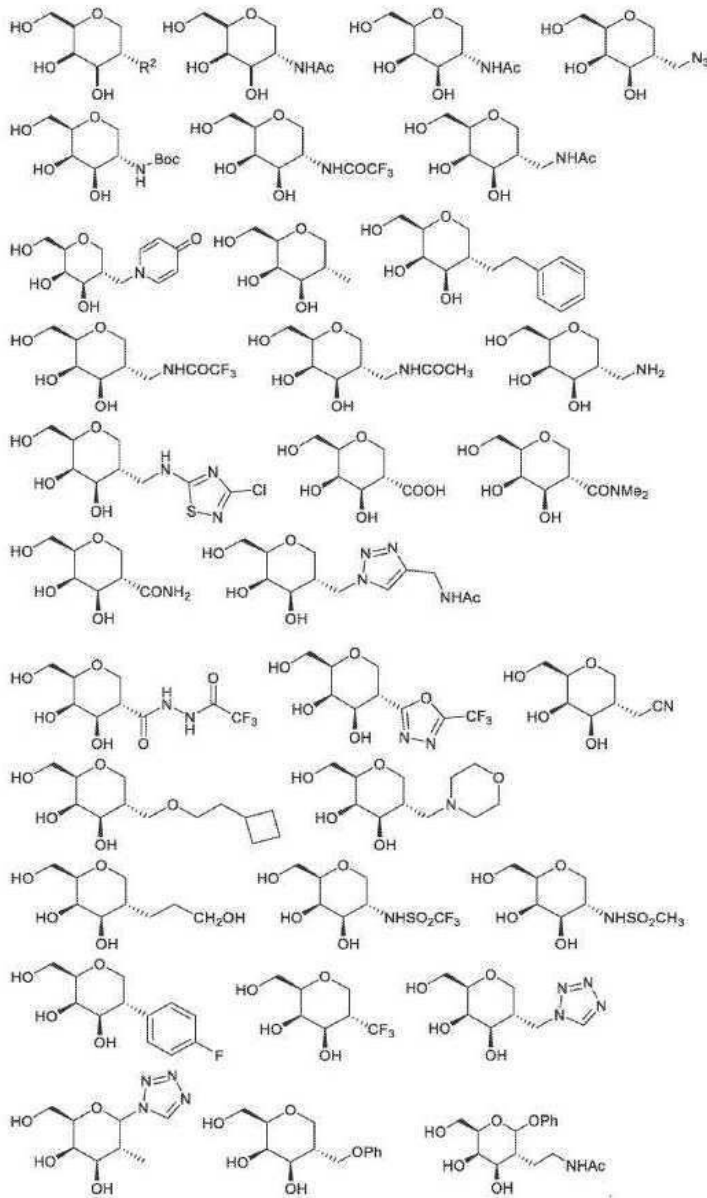
[0376]



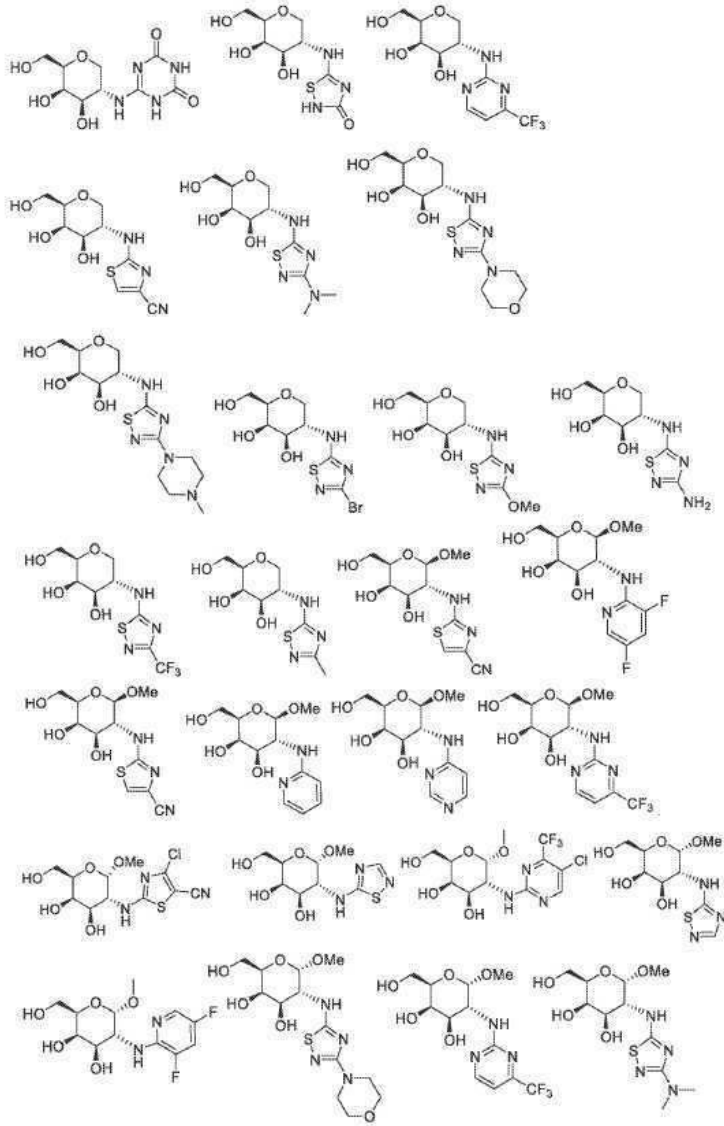
[0377]



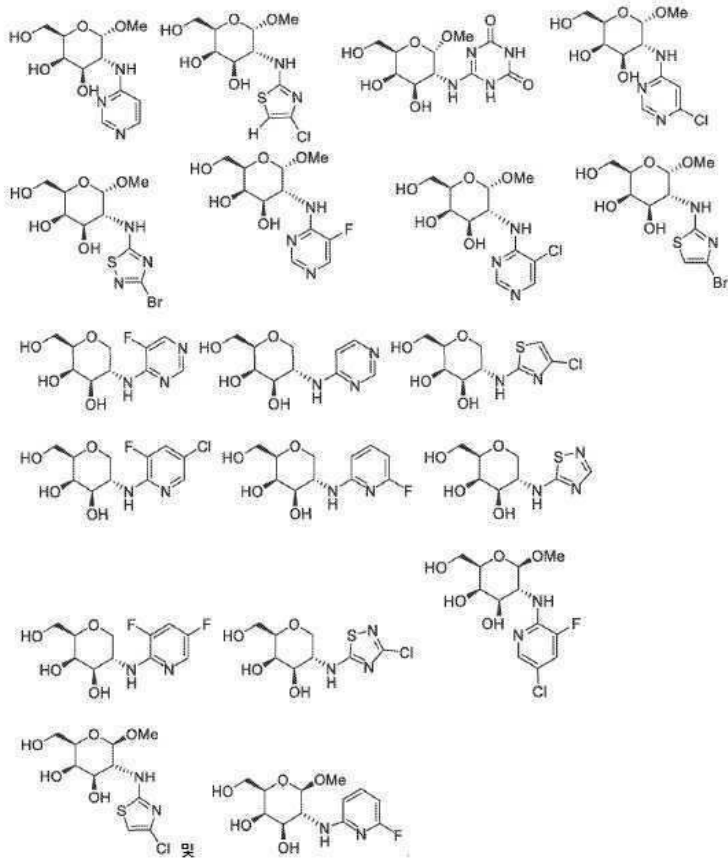
[0378]



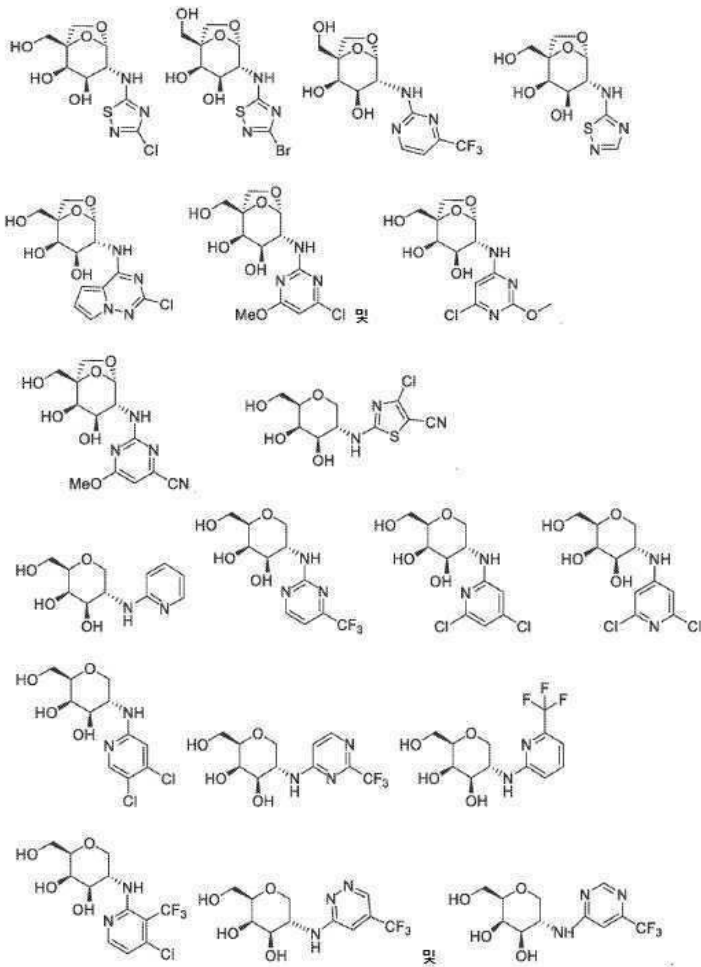
[0379]



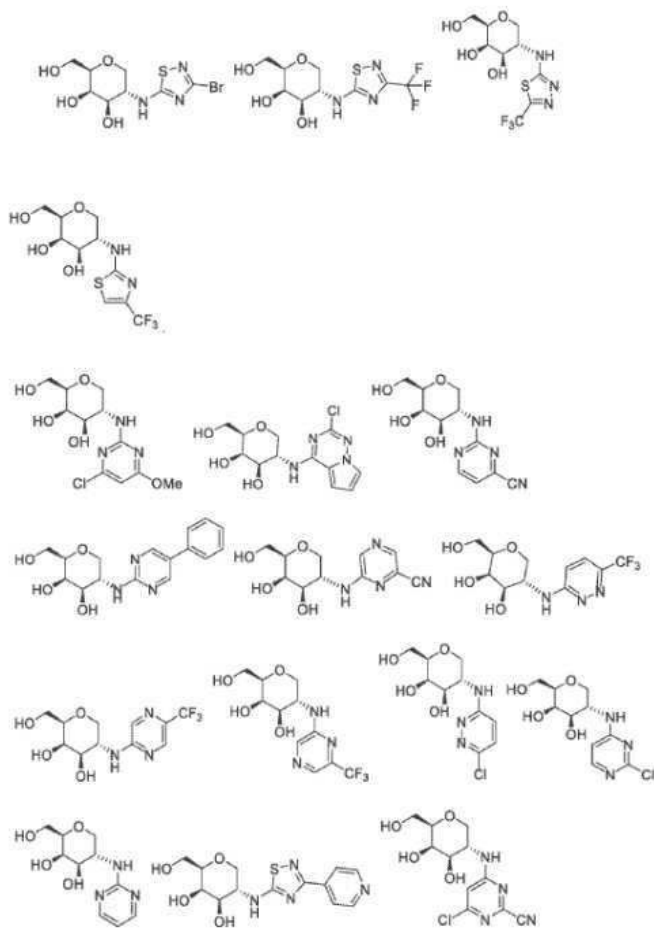
[0380]



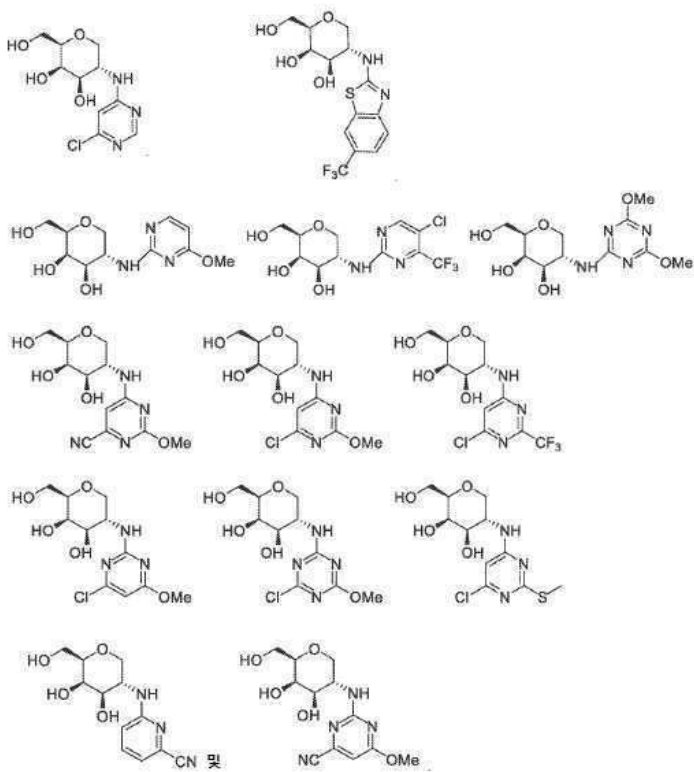
[0381]



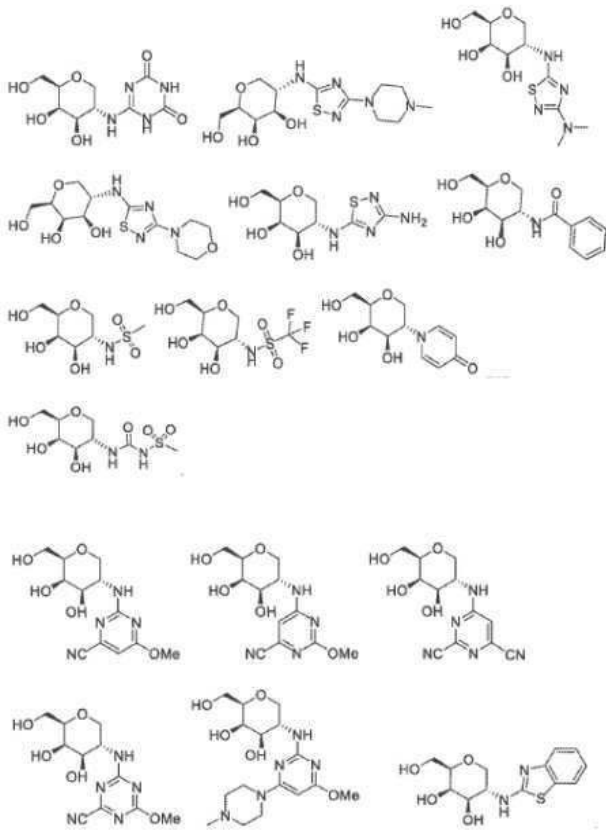
[0382]



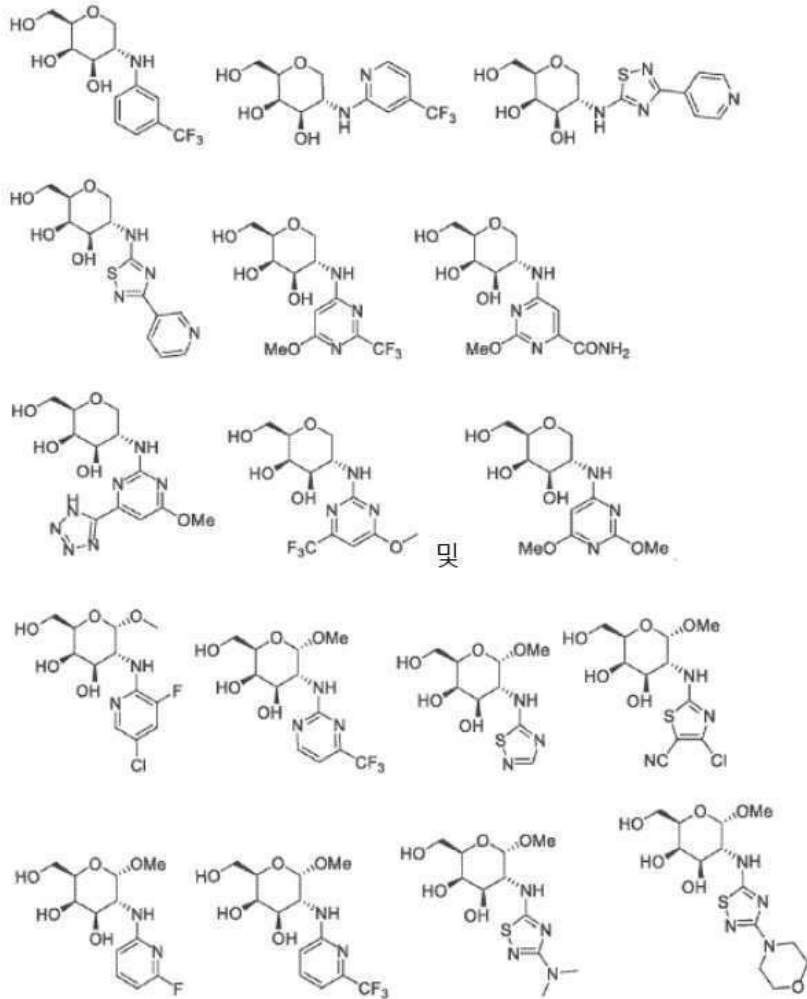
[0383]

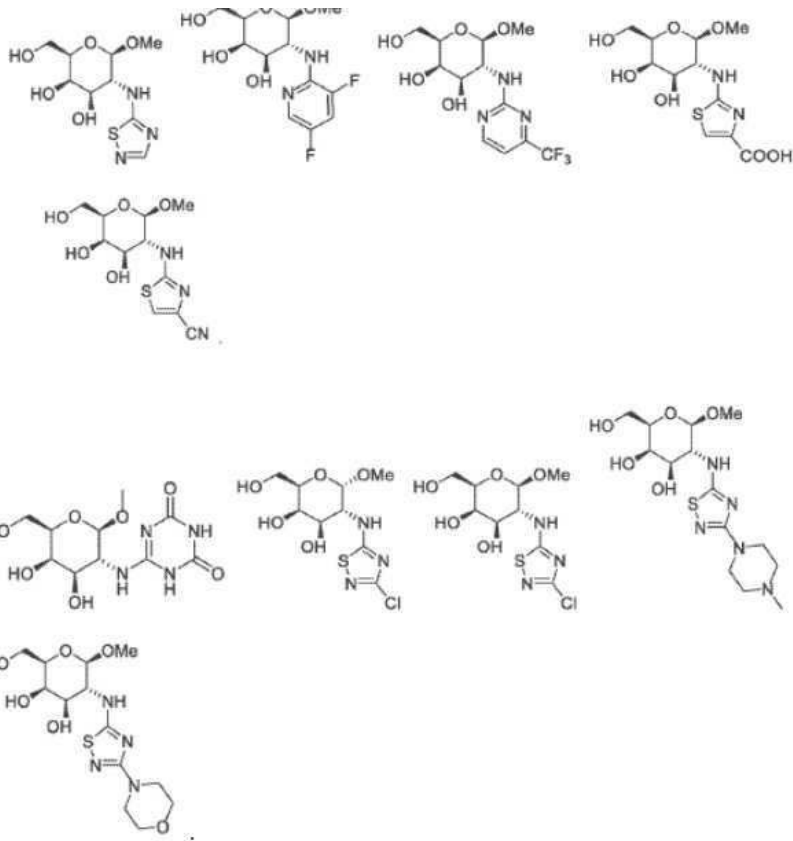


[0384]



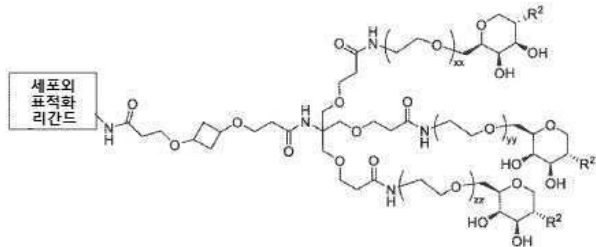
[0385]



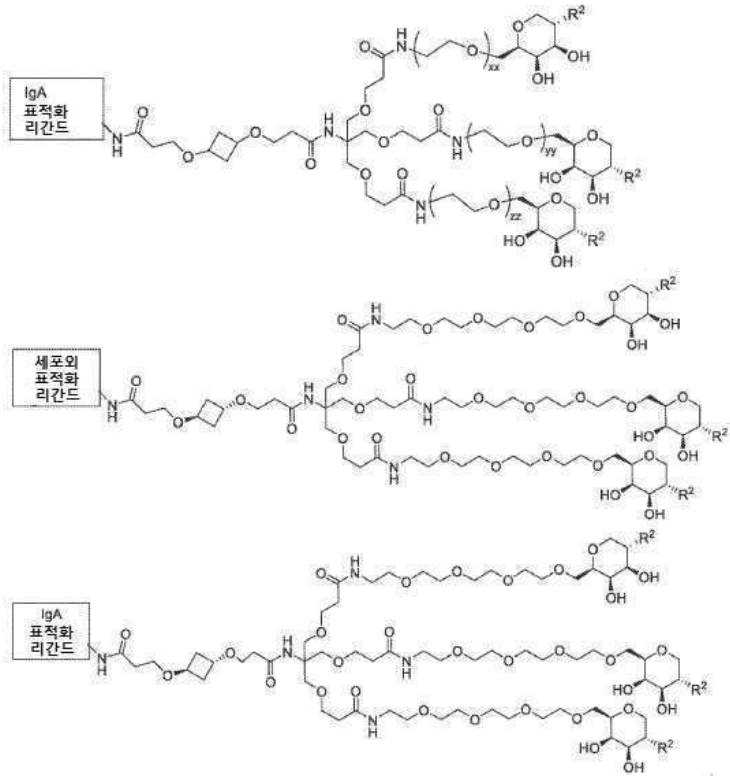


[0387]

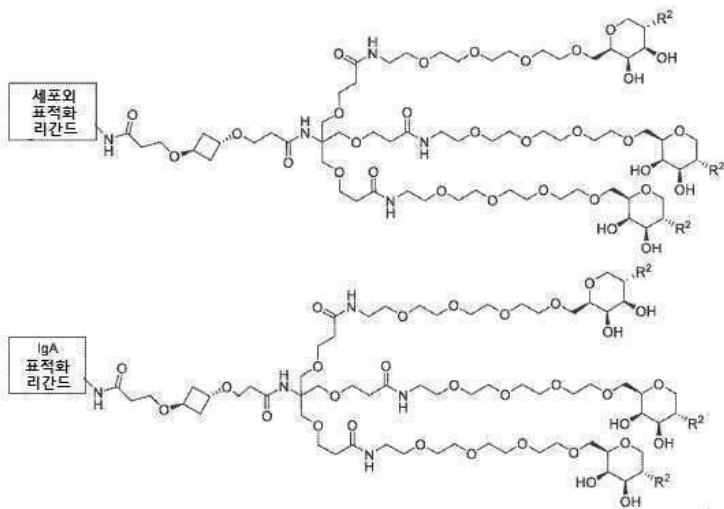
[0388] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택된다:



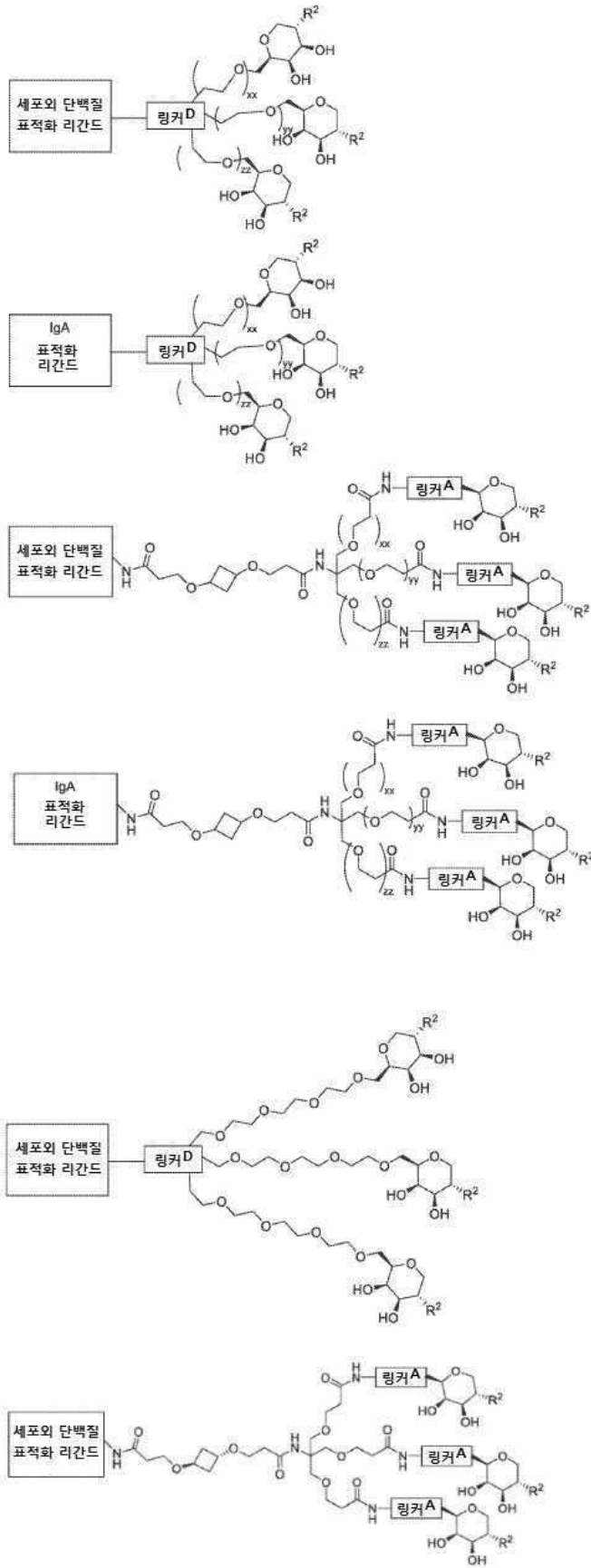
[0389]



[0390]



[0391]



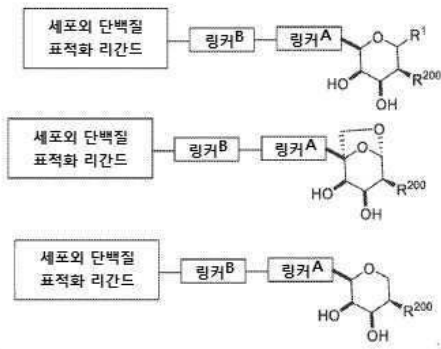
[0392]

[0393]

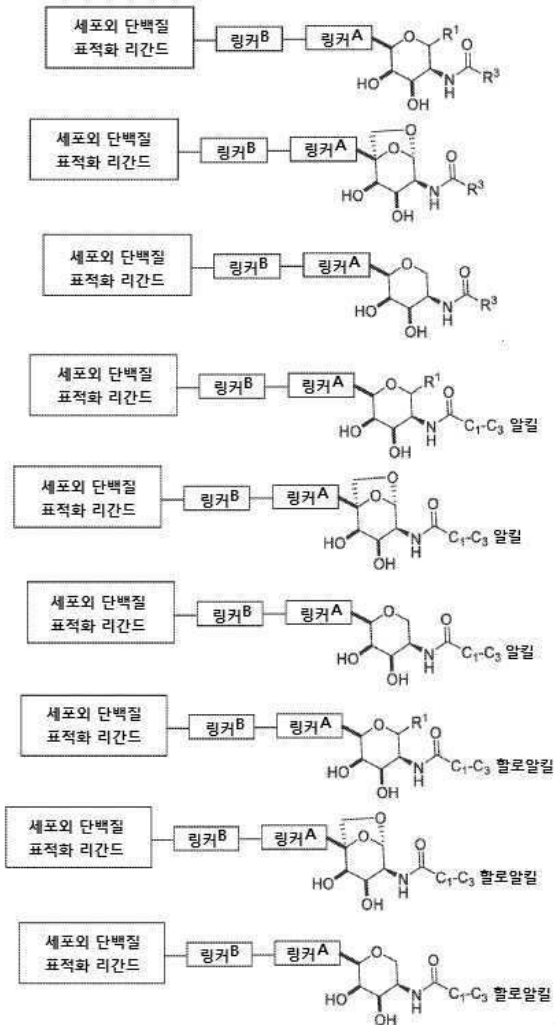
[0394]

B. 화학식 II의 탈로스-기반 ASGPR-결합 세포 수용체 결합 모이어티

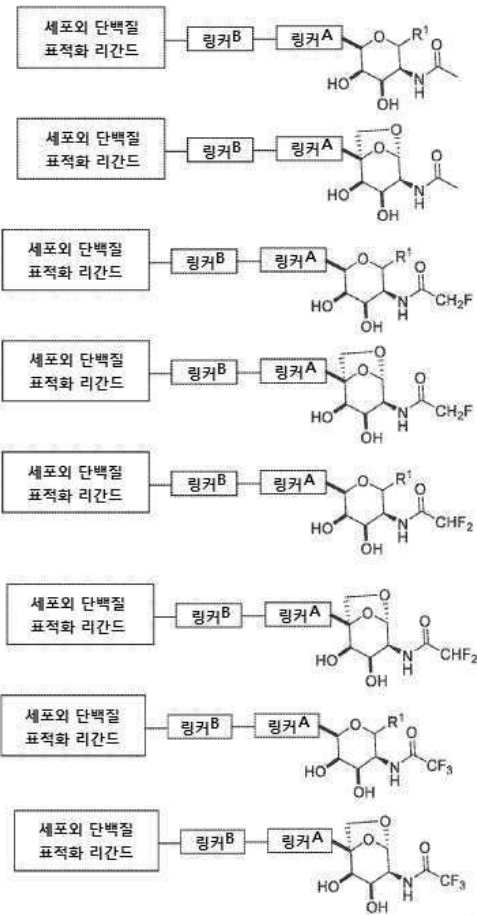
[0395] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택된다:



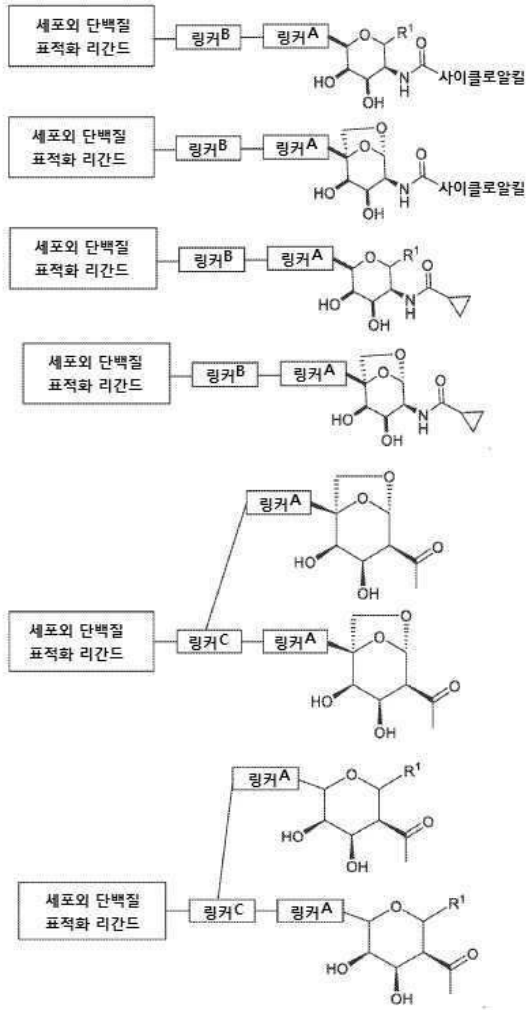
[0396]



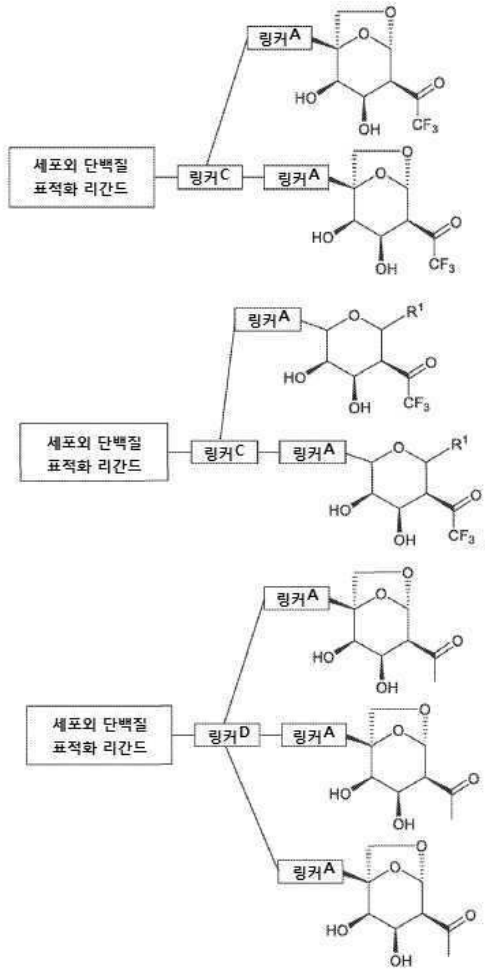
[0397]



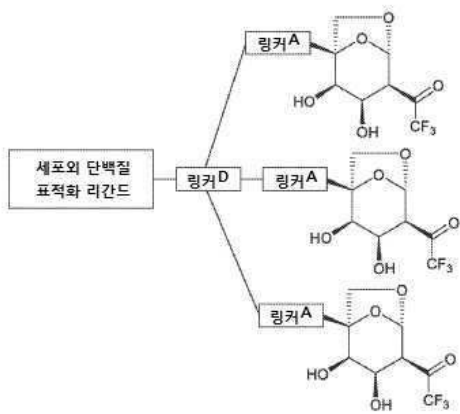
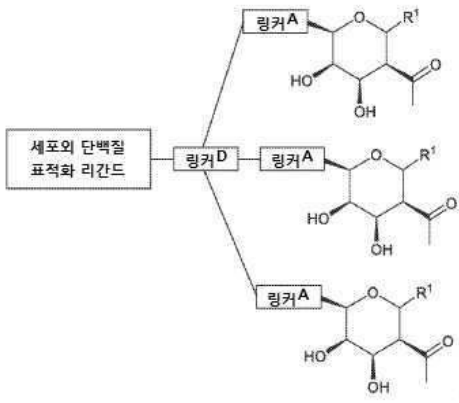
[0398]



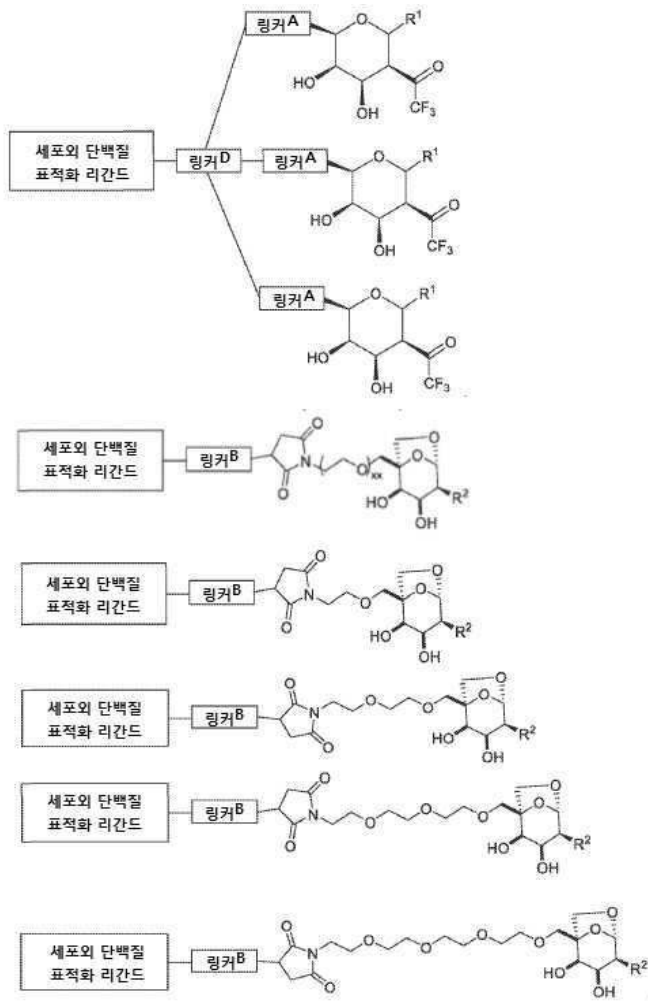
[0399]



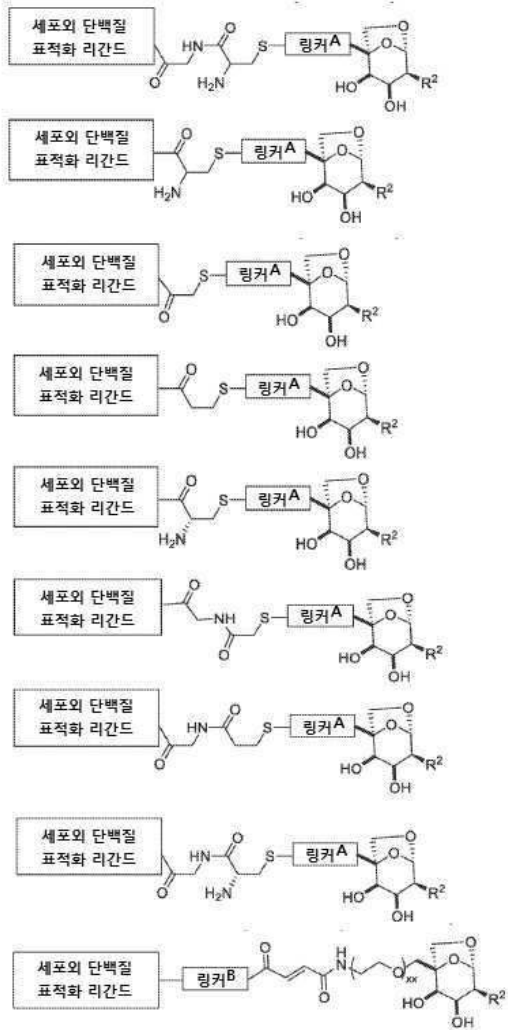
[0400]



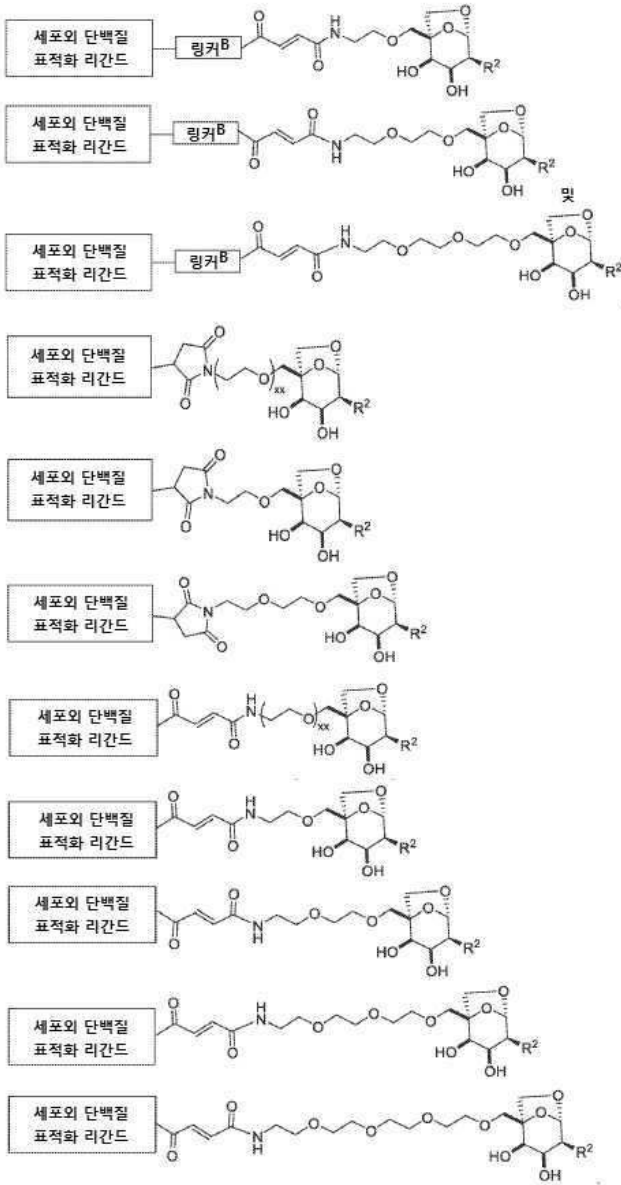
[0401]



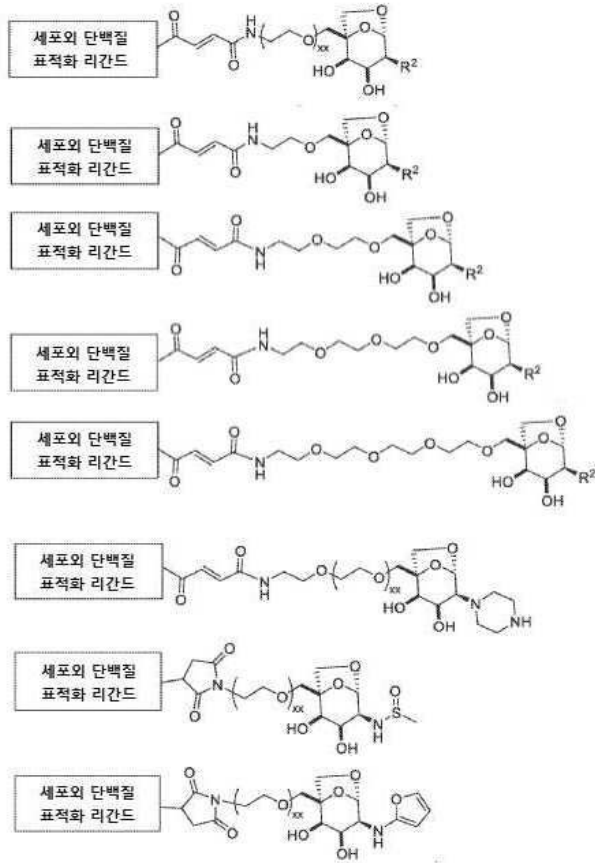
[0402]



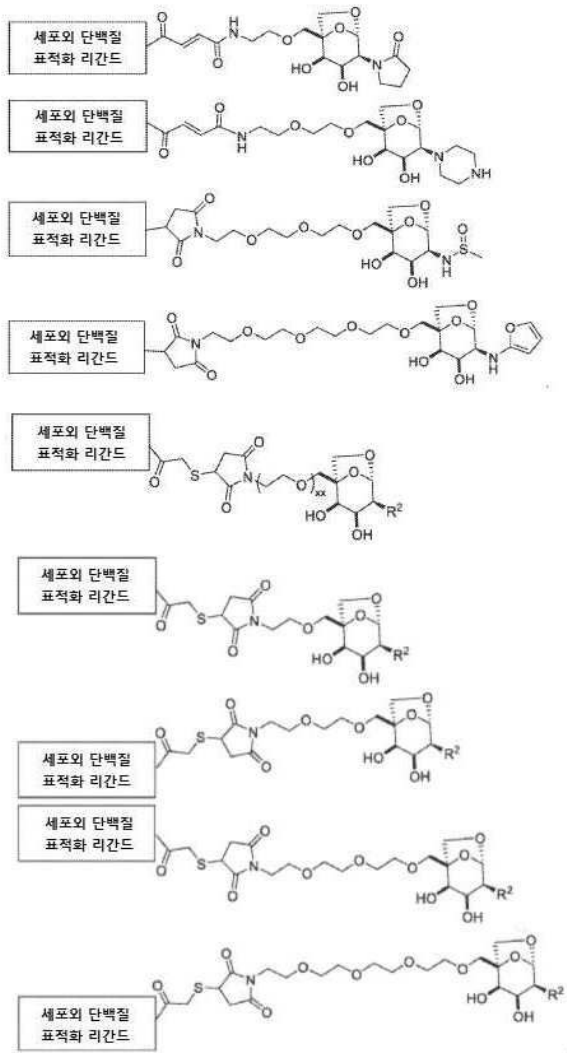
[0403]



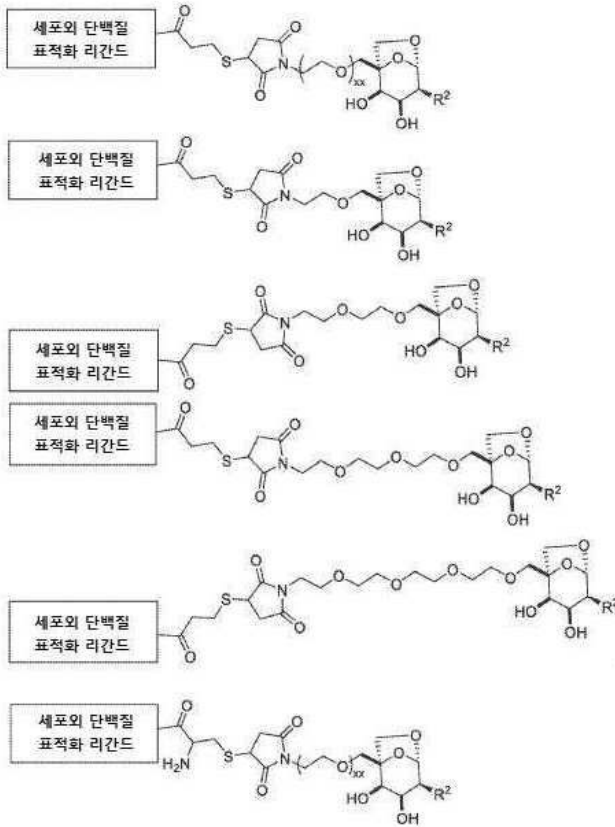
[0404]



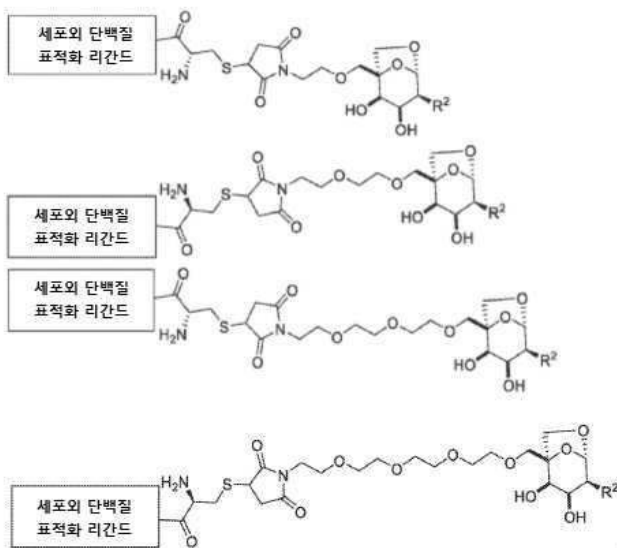
[0405]



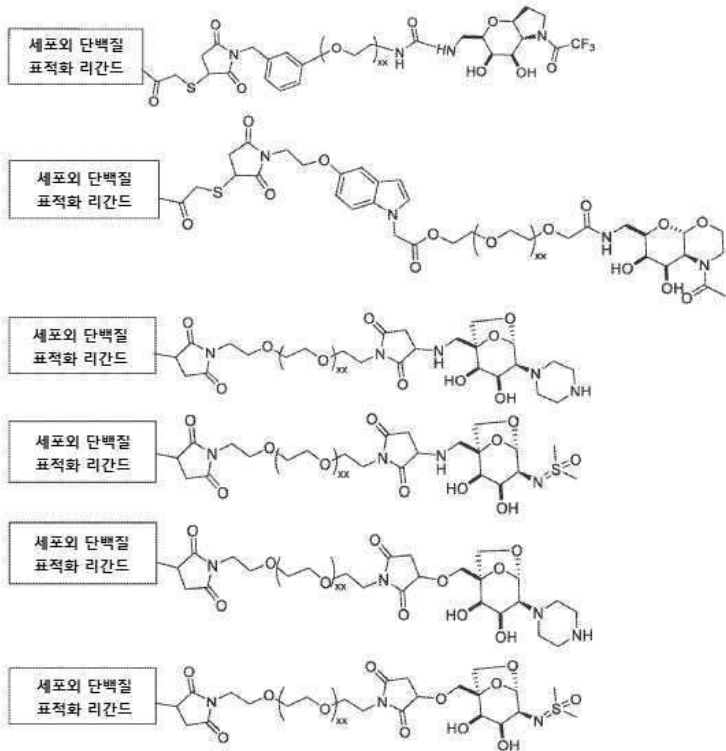
[0406]



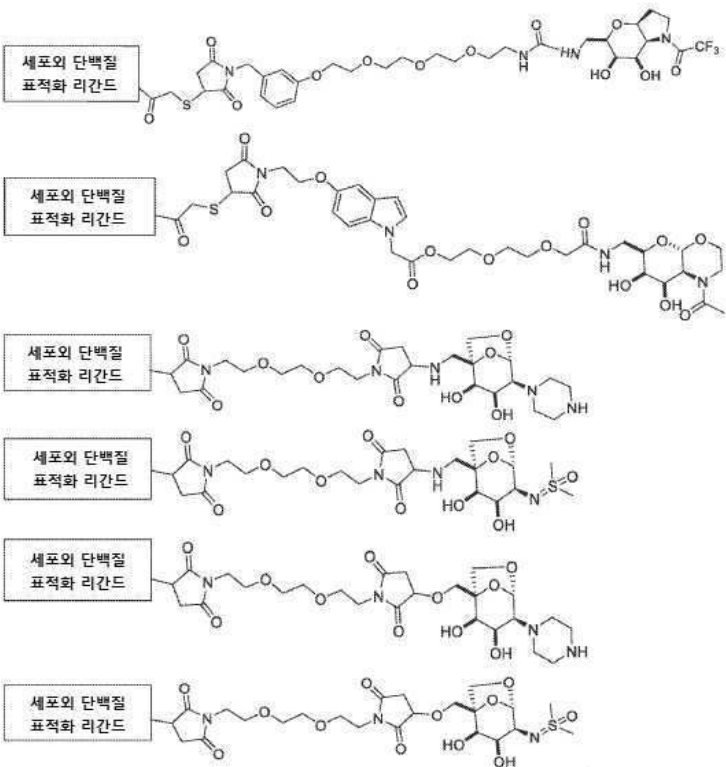
[0407]



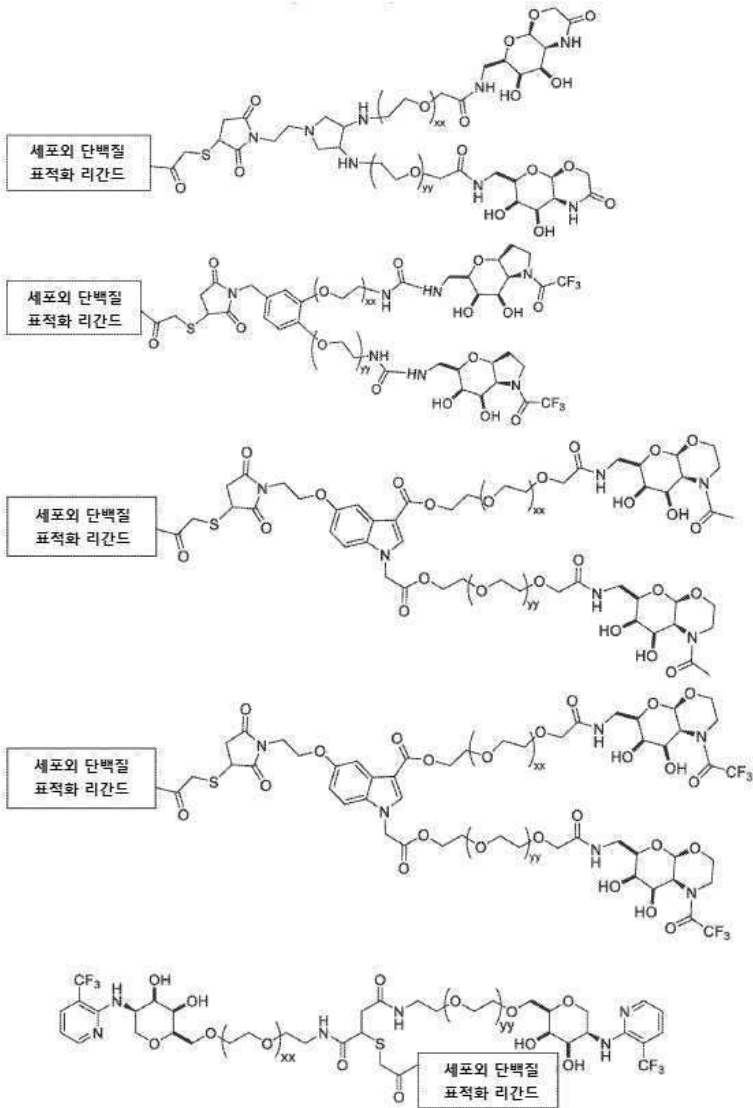
[0408]



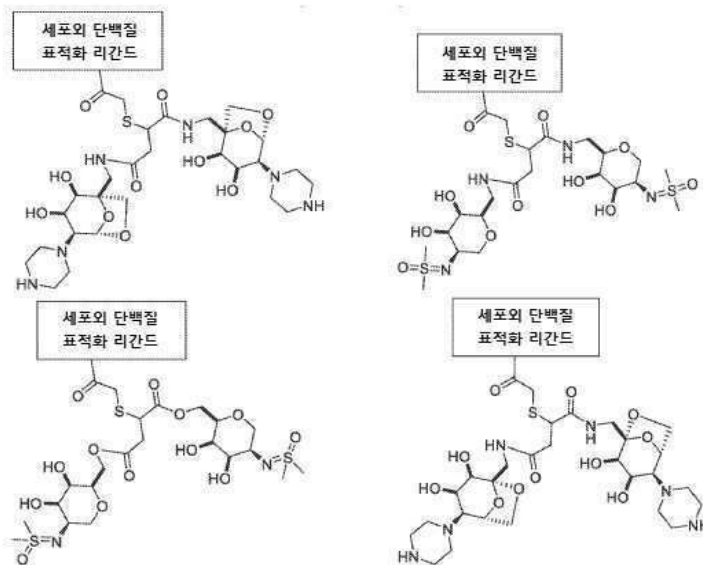
[0409]



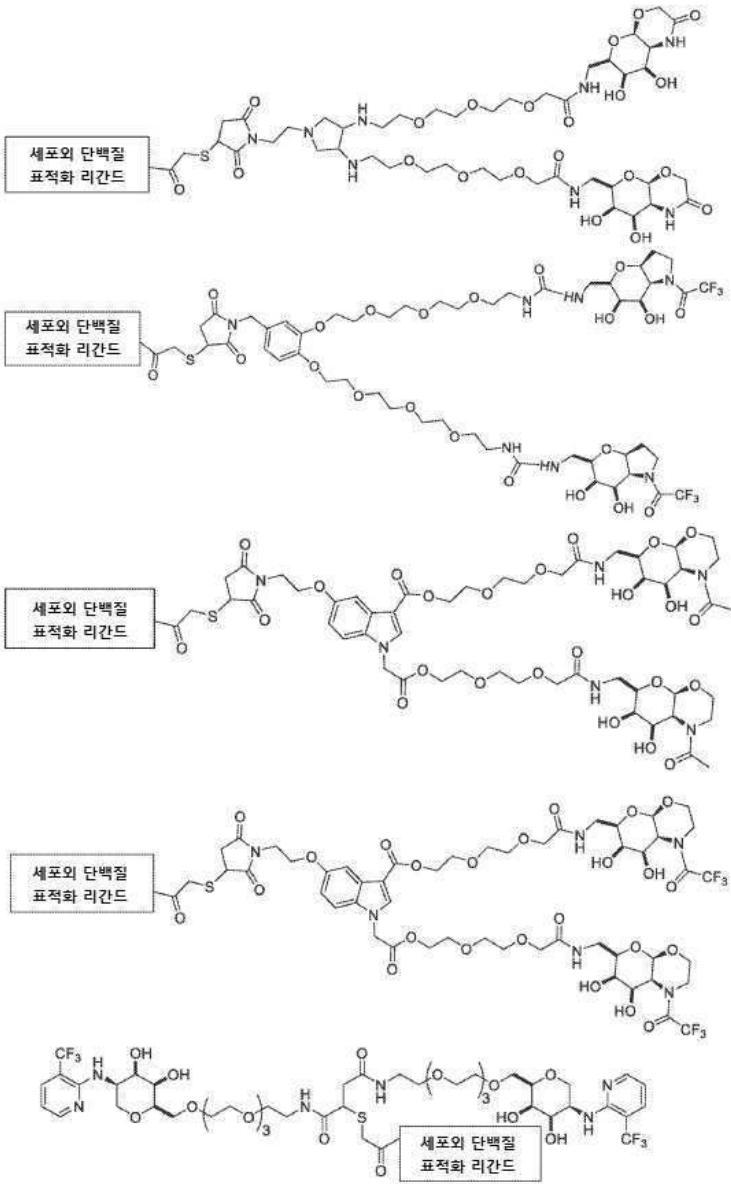
[0410]



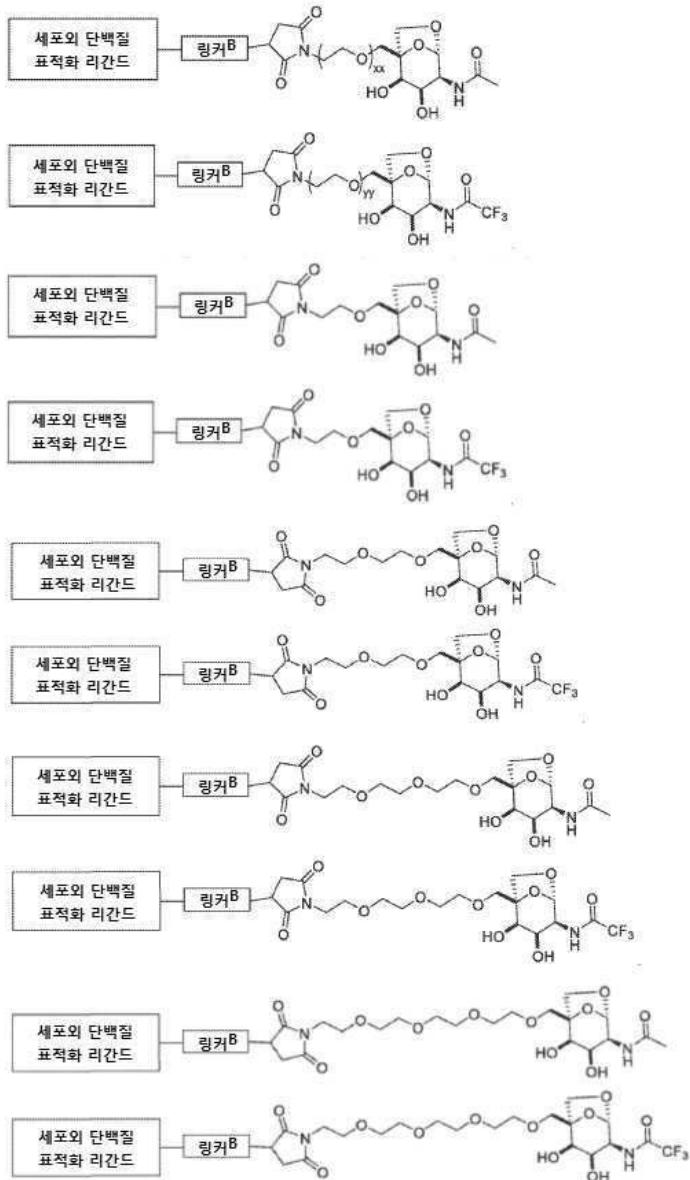
[0411]



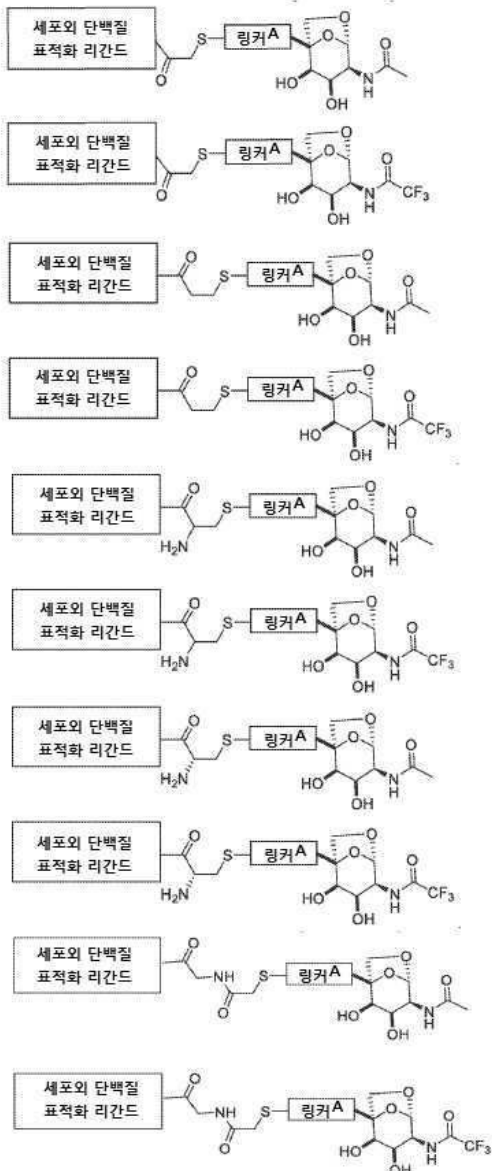
[0412]



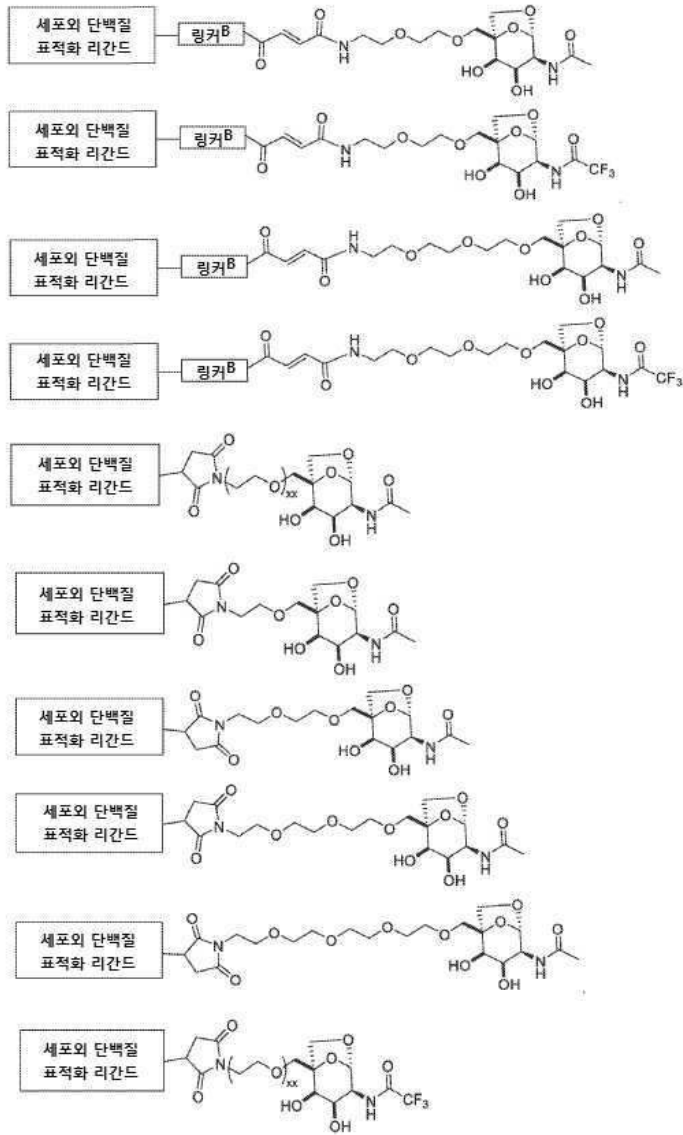
[0413]



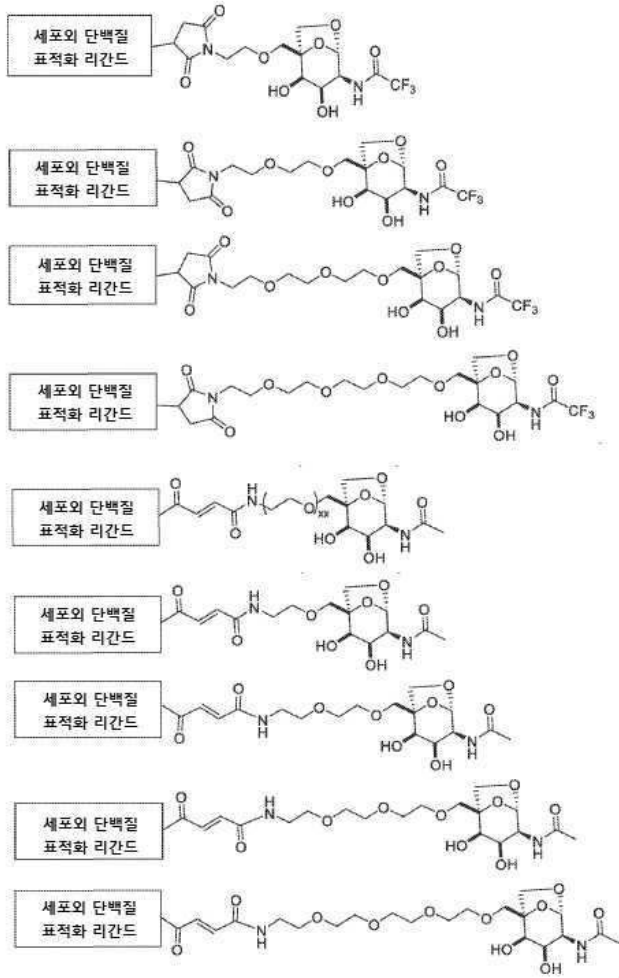
[0414]



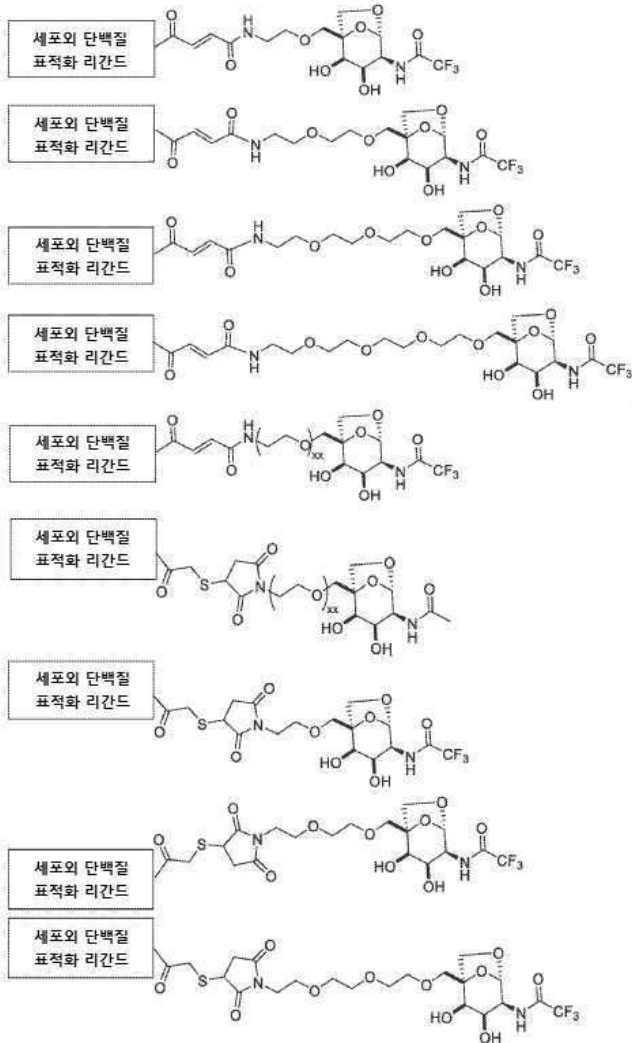
[0415]



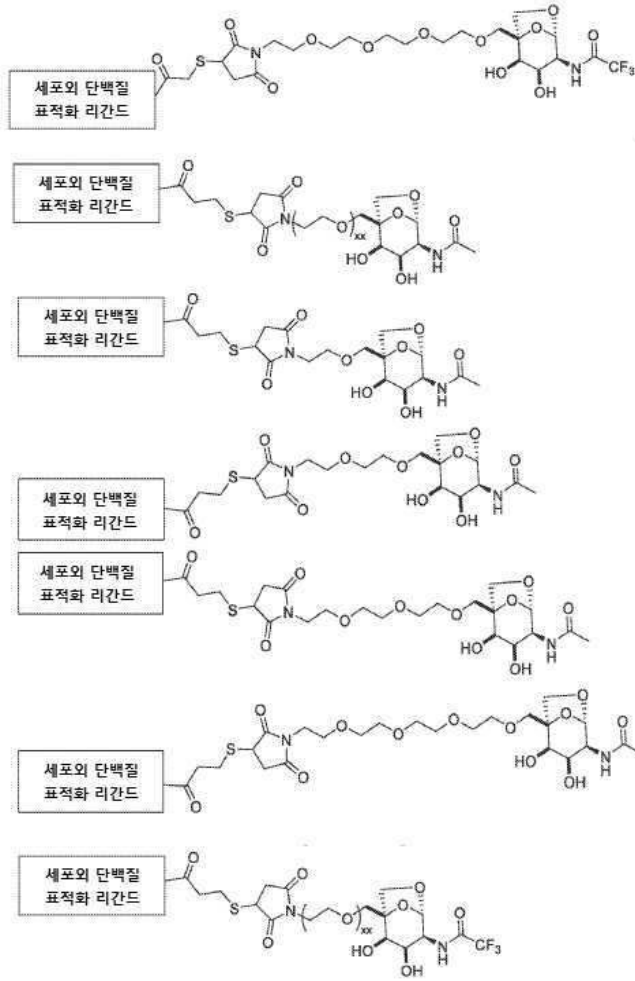
[0417]

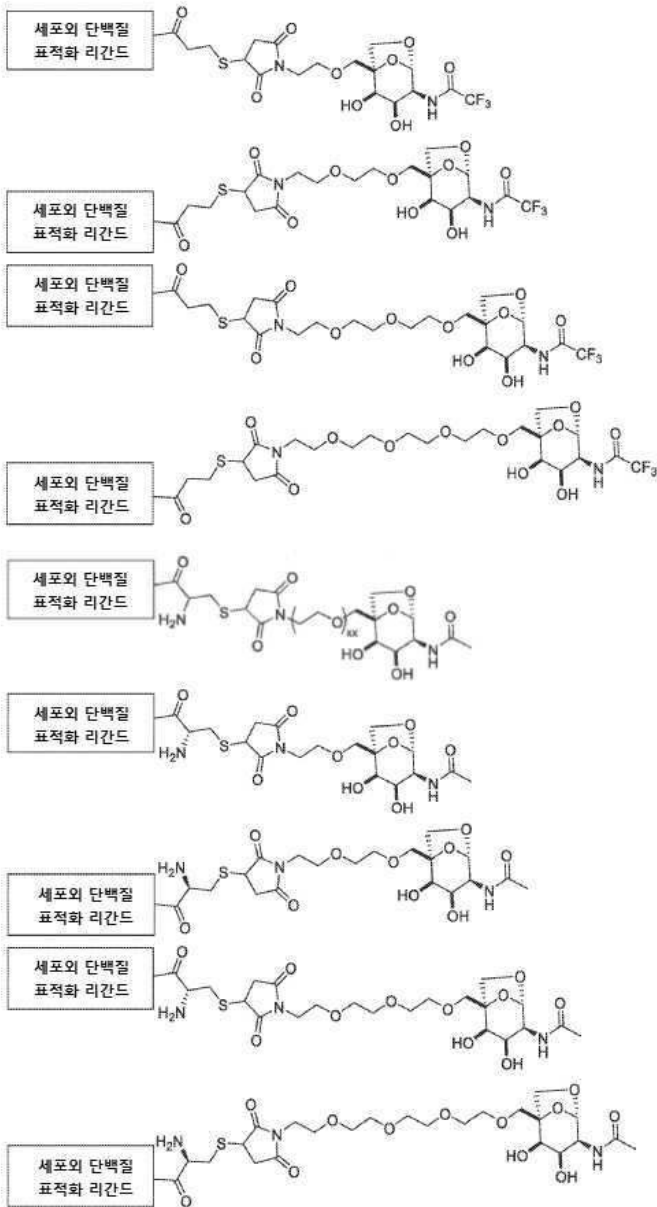


[0418]

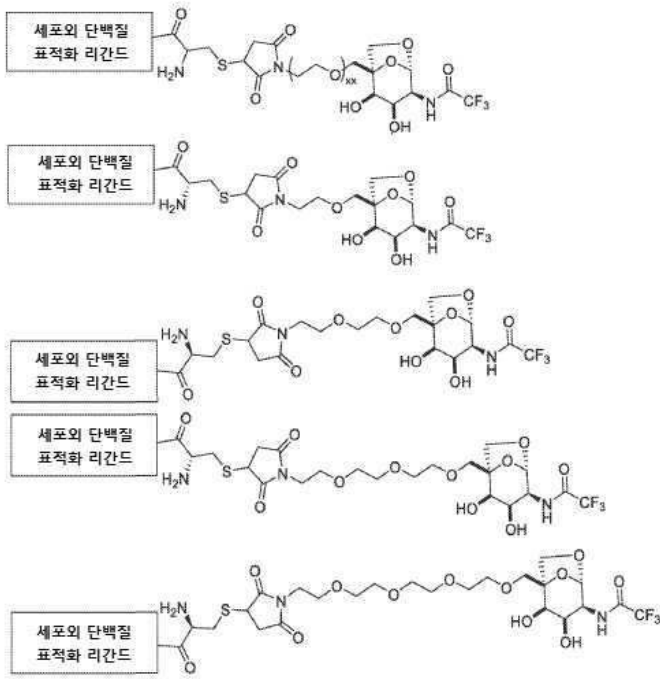


[0419]

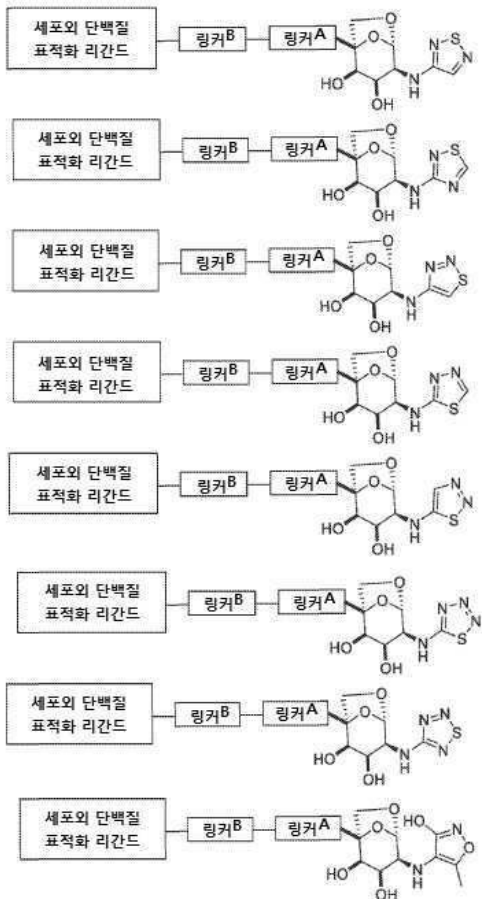




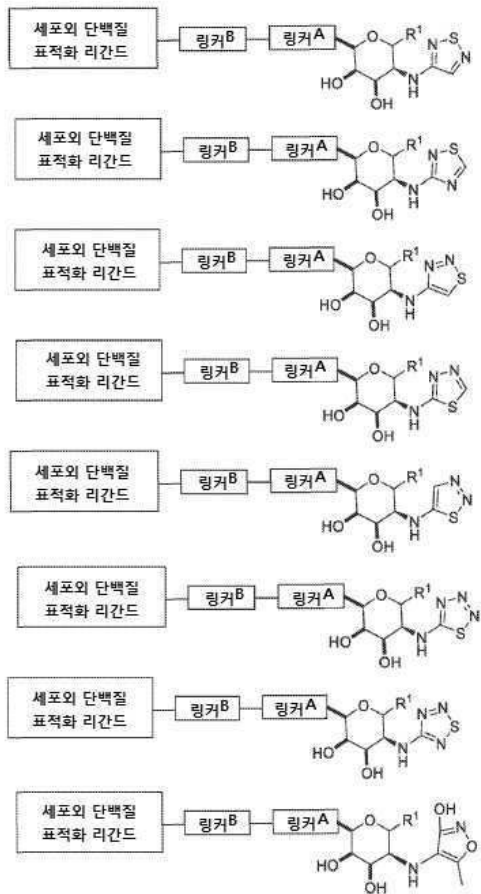
[0421]



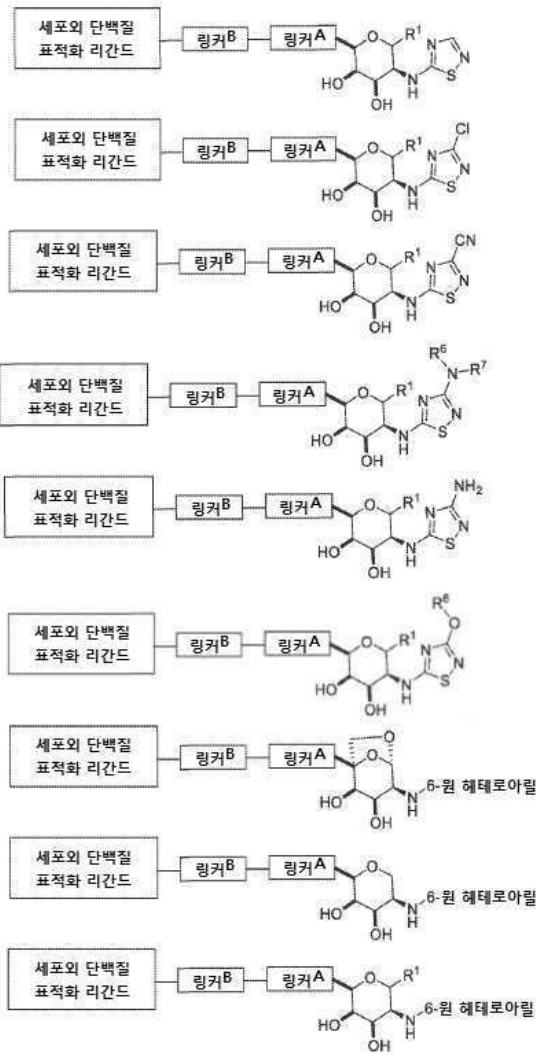
[0422]



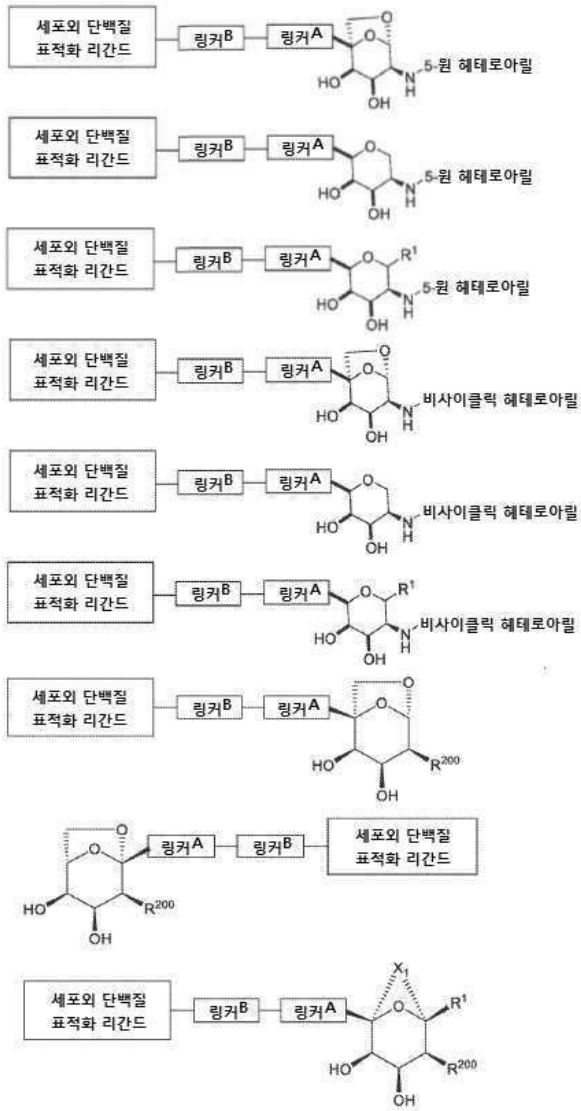
[0423]



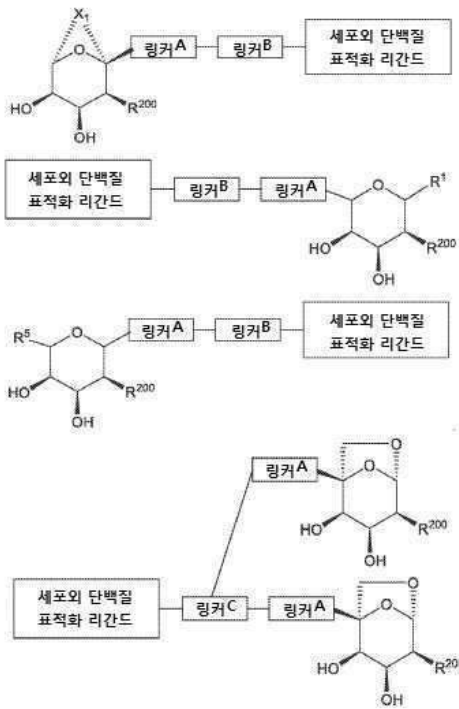
[0424]



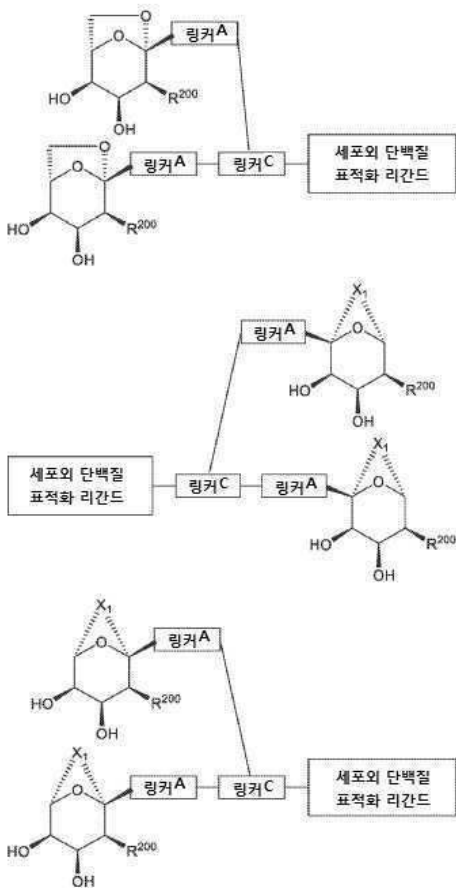
[0425]



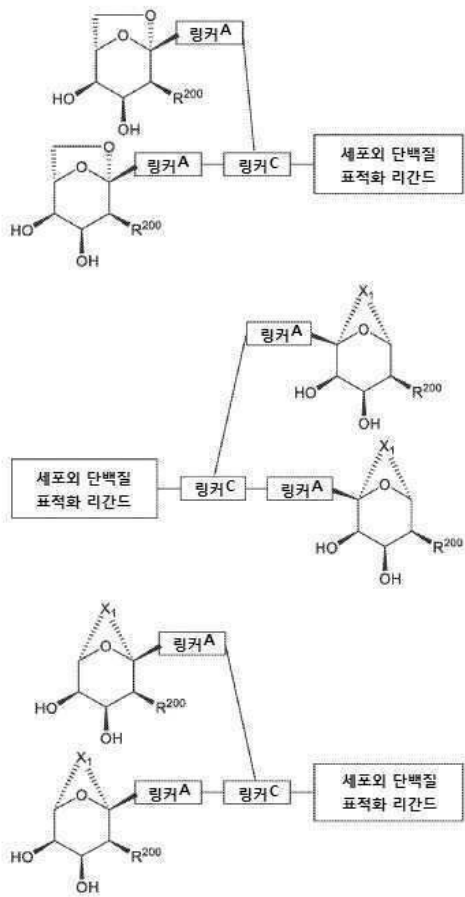
[0426]



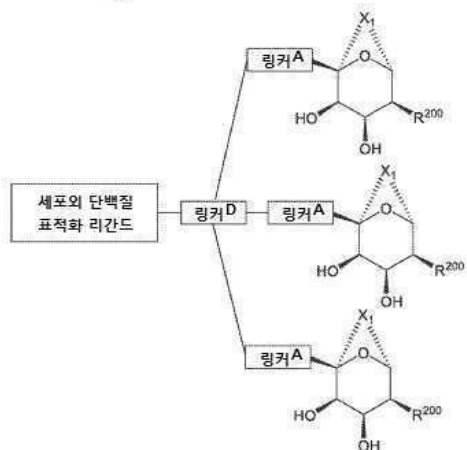
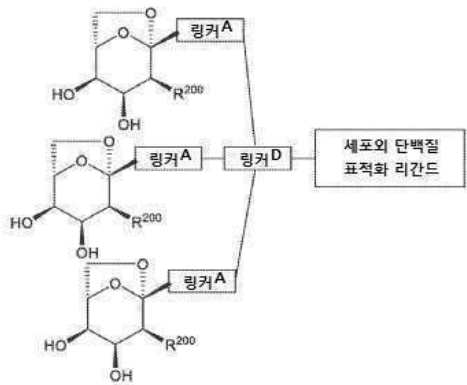
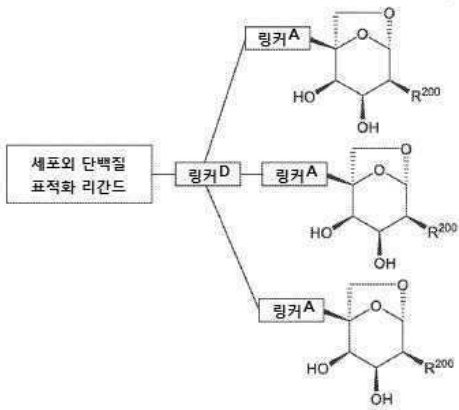
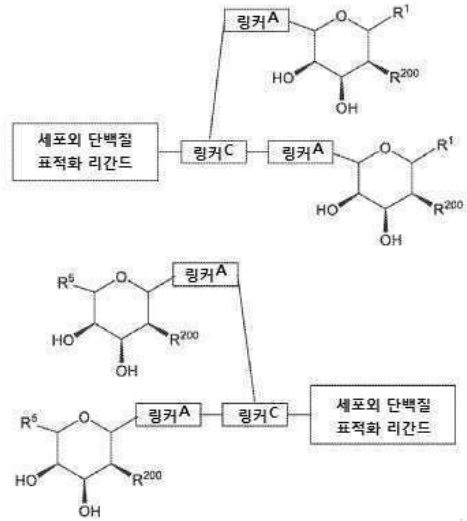
[0427]



[0428]

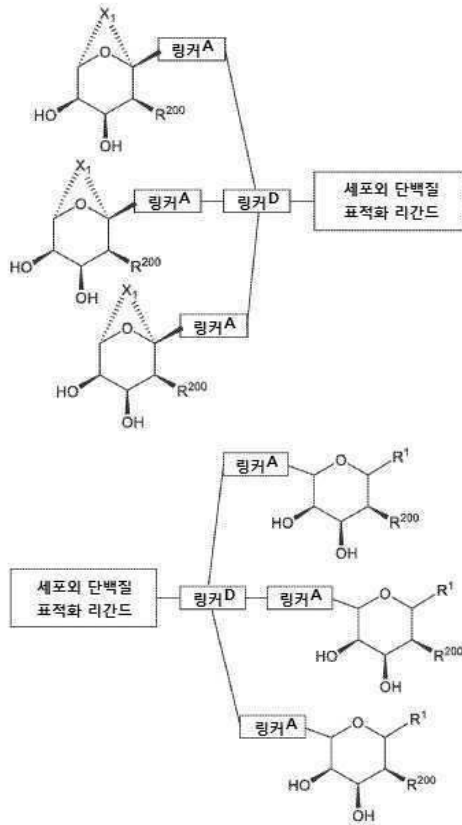


[0429]

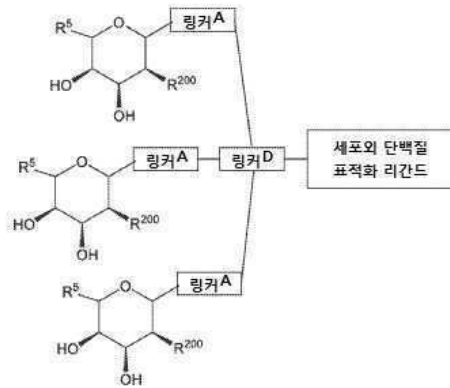


[0430]

[0431]

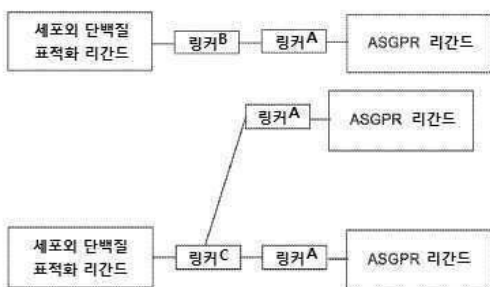


[0432]



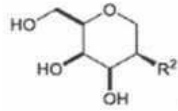
[0433]

[0434] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 ASGPR 리간드가 본원에 기술된 바와 같은 세포외 단백질 분해 화합물이다

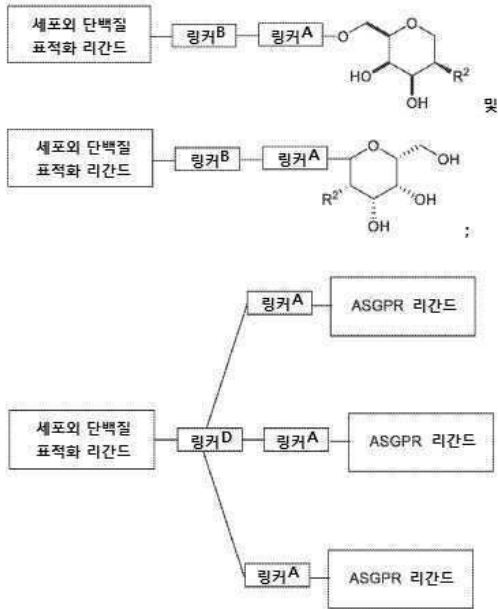


[0435]

[0436] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, ASGPR 리간드는 C1 또는 C5(R¹ 또는 R⁵) 위치에서 연결되어 분해되는 화합물을 형성한다. 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, ASGPR 리간드는 C6에서 연결된다. 다

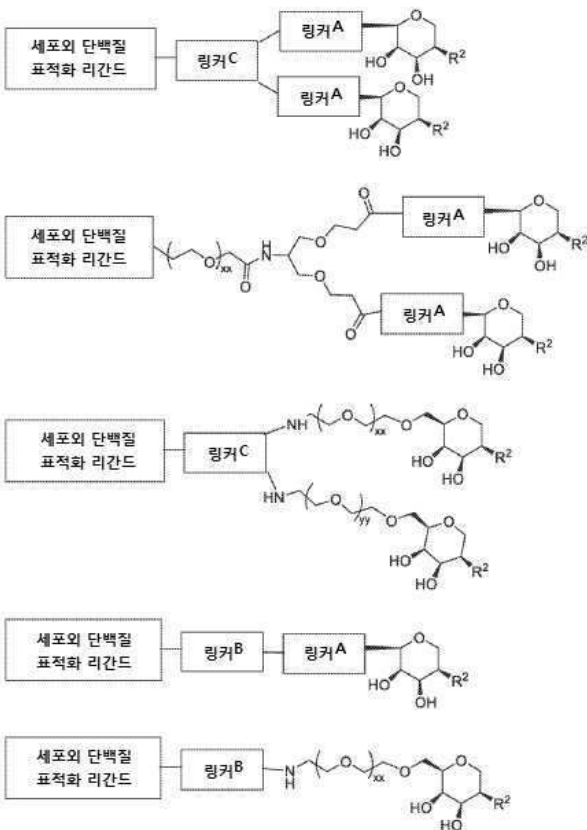


양한 실시양태에서, ASGPR 리간드가 인 경우, 화학식 II의 ASGPR 결합 단백질의 비-제한적 예는:



[0437]

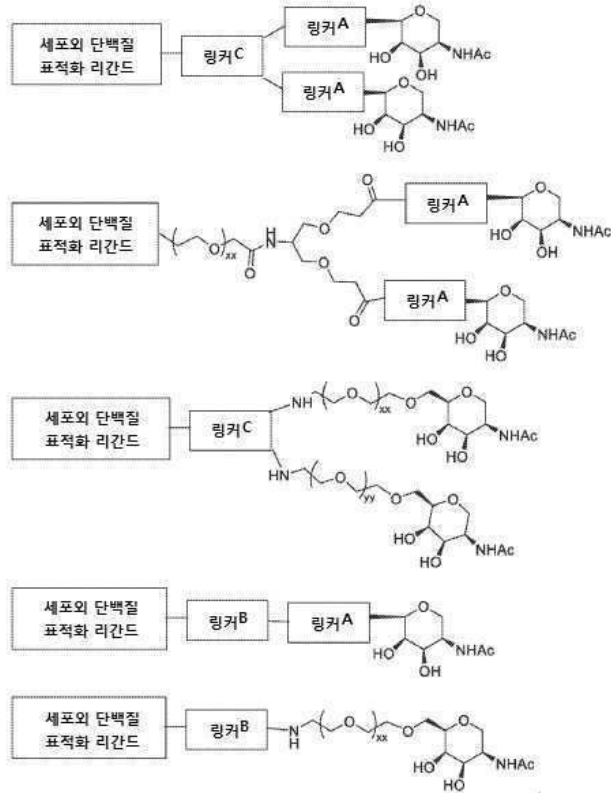
[0438] 또는 이의 이- 또는 삼-치환된 버전 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 여기서 이- 또는 삼-치환은 링커 모이어티에 부착된 추가의 갈락토스 유도체의 수이다. 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



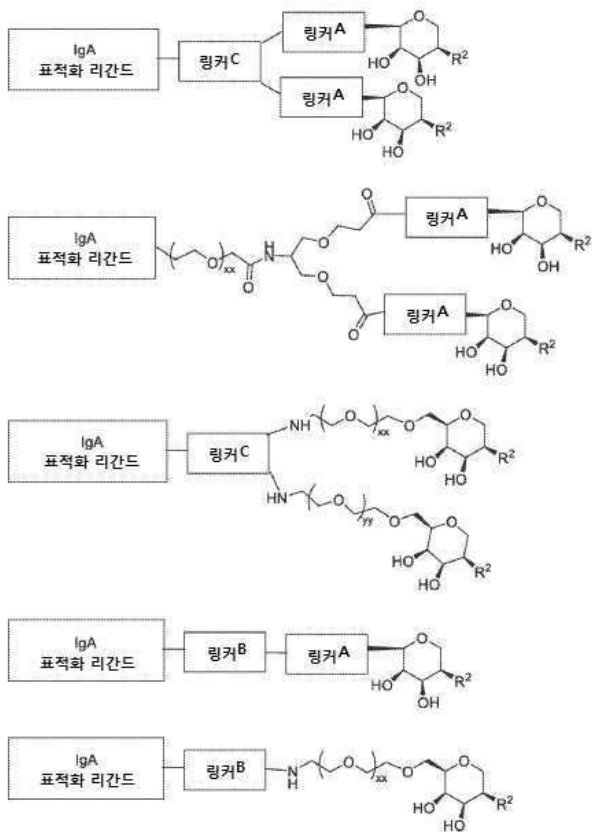
[0439]

[0440] 여기서 특정의 실시양태에서 R^2 는 $-NR^6COR^3$, $-NR^6$ -(5-원의 헤테로아릴), 및 $-NR^6$ -(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0441] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



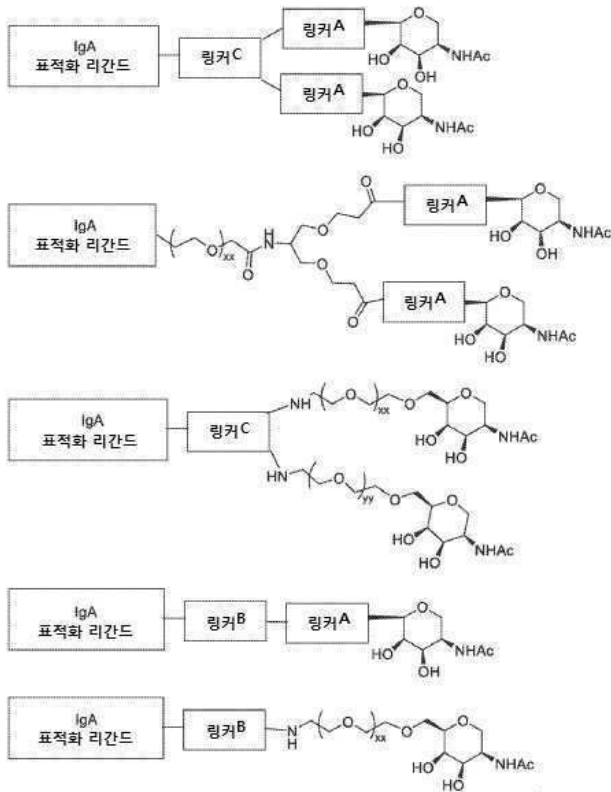
[0442]



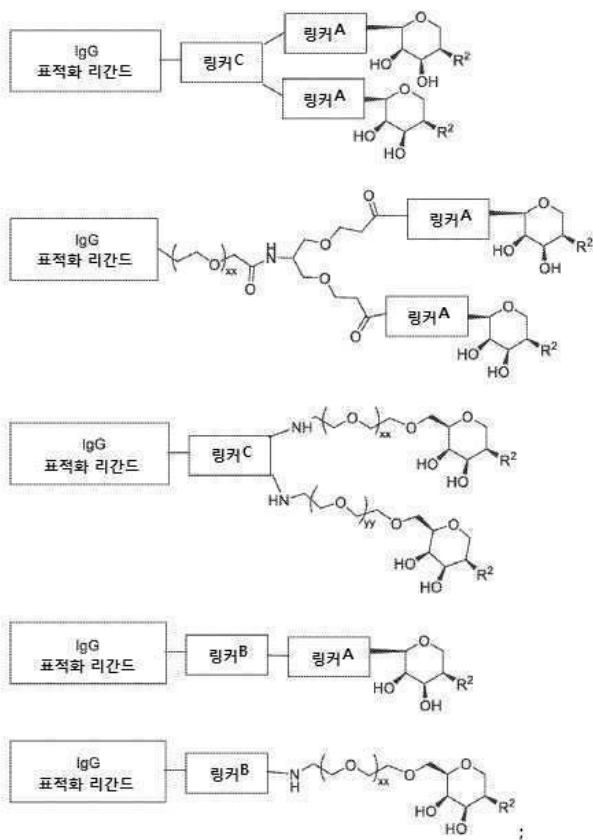
[0443] ;

[0444] 여기서 특정의 실시양태에서, R^2 는 $-NR^6COR^3$, $-NR^6$ -(5-원의 헤테로아릴), 및 $-NR^6$ -(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0445] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



[0446]

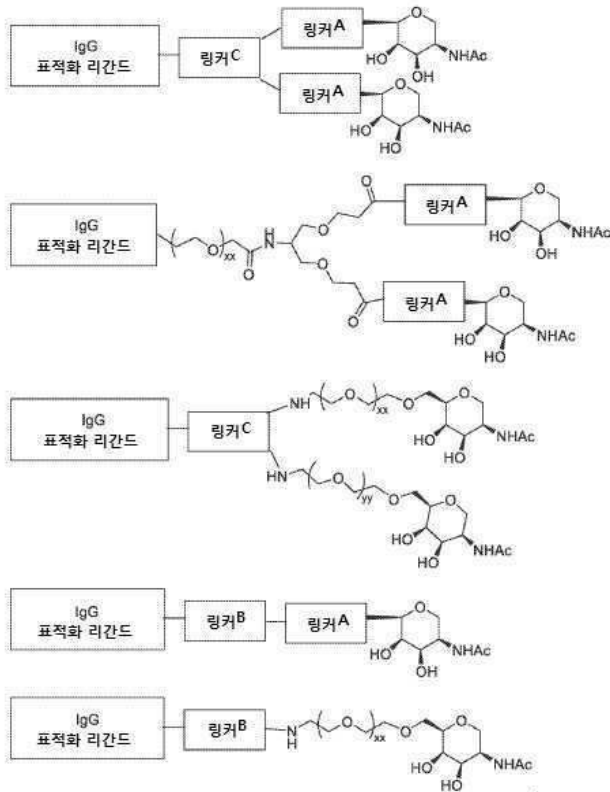


[0447]

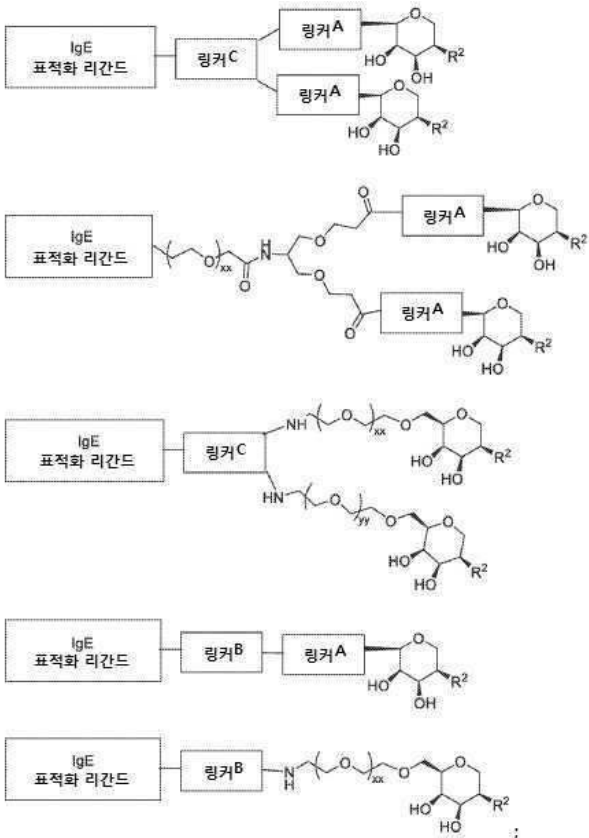
[0448] 여기서 특정의 실시양태에서 R^2 는 $-NR^6COR^3$, $-NR^6$ -(5-원의 헤테로아릴), 및 $-NR^6$ -(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl,

Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0449] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



[0450] ;

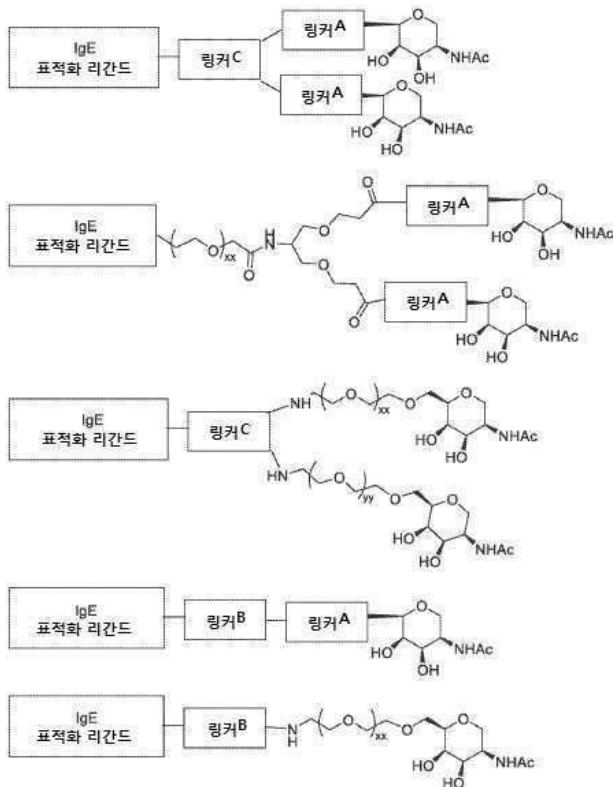


[0451] ;

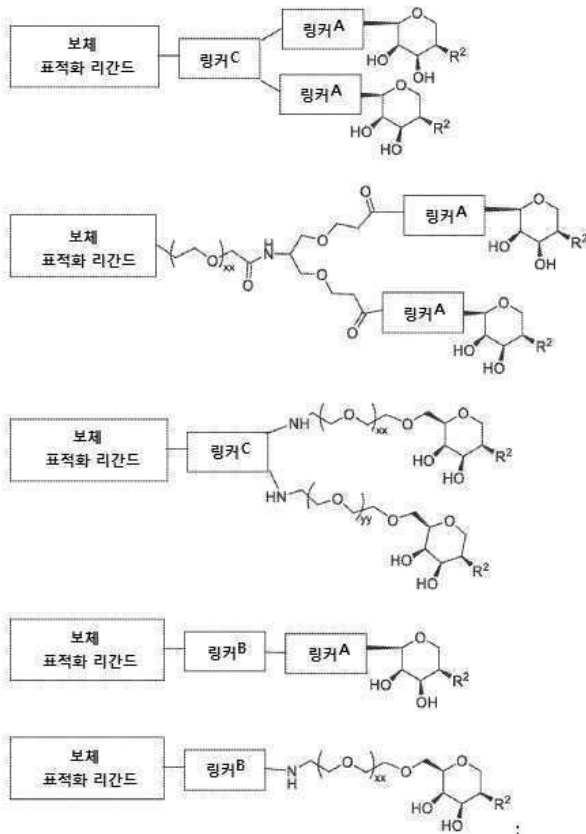
[0452] 여기서 특정의 실시양태에서 R^2 는 $-NR^6COR^3$, $-NR^6-(5\text{-원의 헤테로아릴})$, 및 $-NR^6-(6\text{-원의 헤테로아릴})$ 로부터 선택

되고, 이러한 R² 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0453] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



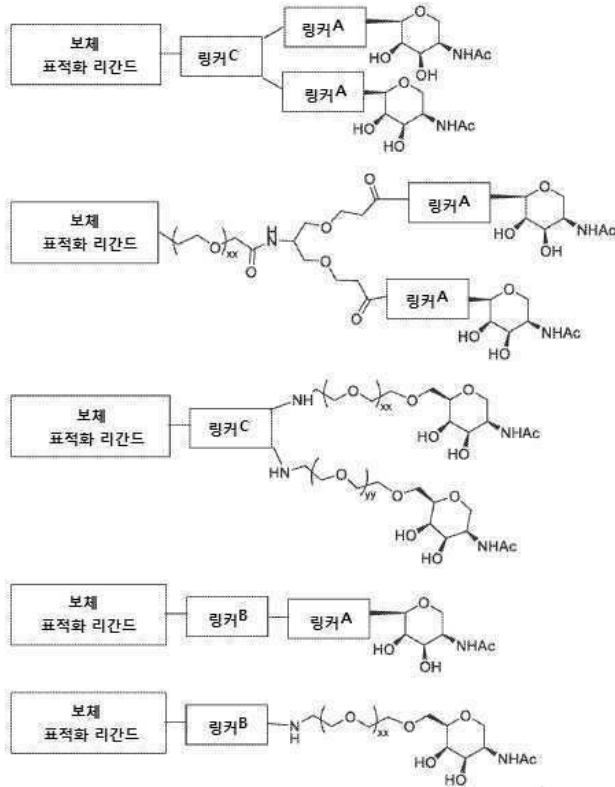
[0454]



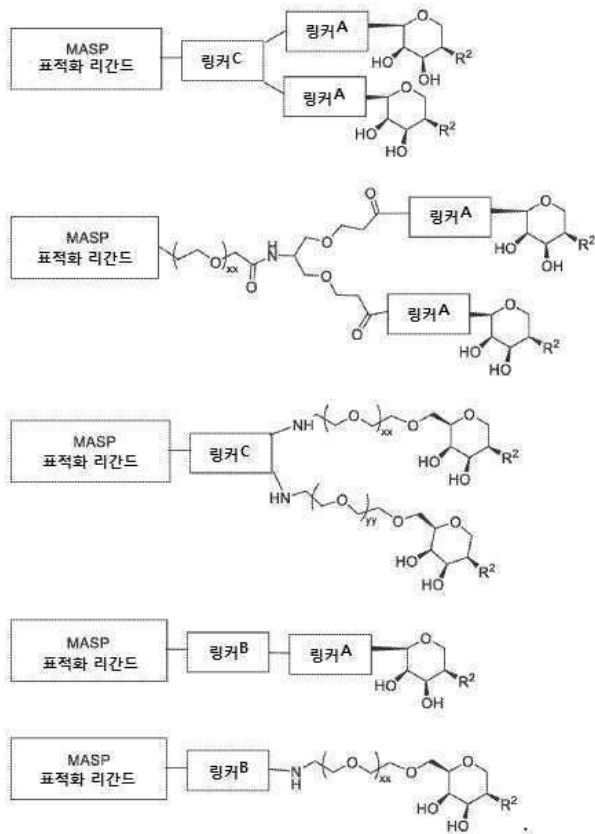
[0455]

[0456] 여기서 특정의 실시양태에서 R^2 는 $-NR^6COR^3$, $-NR^6-(5\text{-원의 헤테로아릴})$, 및 $-NR^6-(6\text{-원의 헤테로아릴})$ 로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0457] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



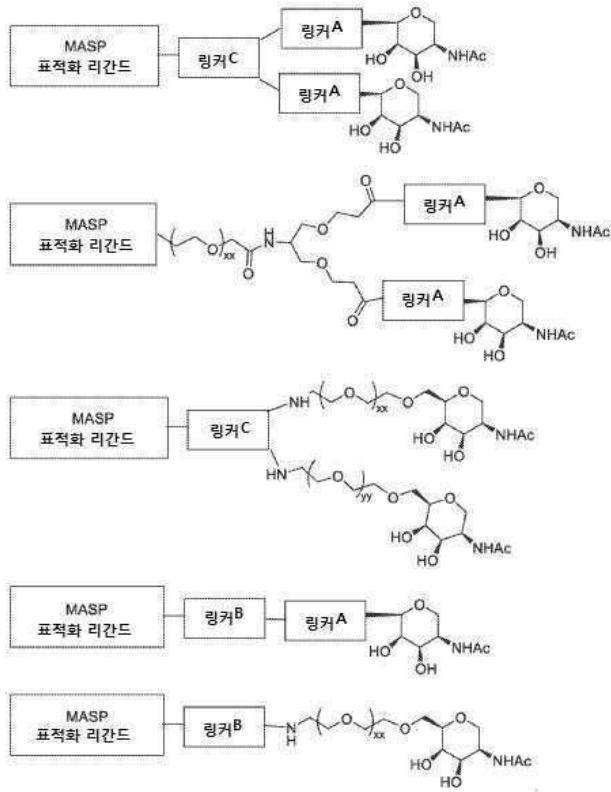
[0458]



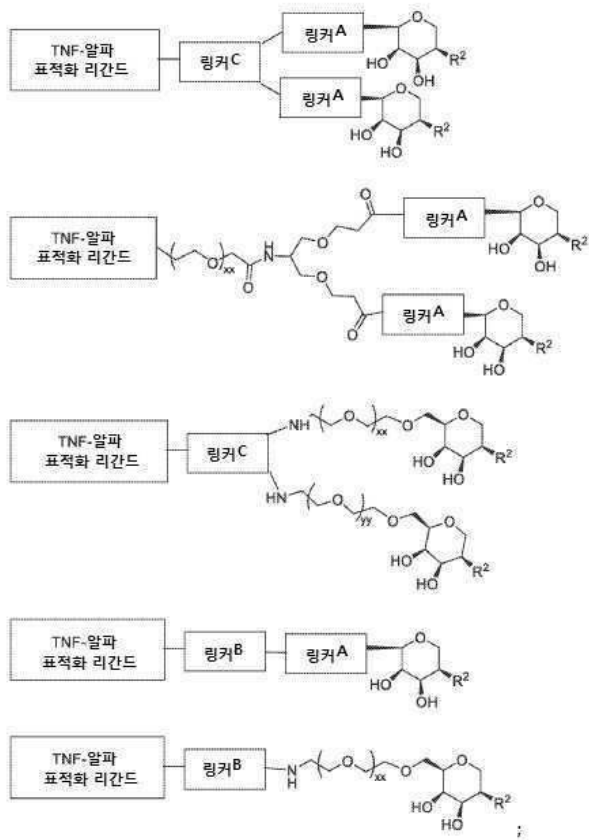
[0459]

[0460] 여기서, 특정의 실시양태에서 R^2 는 $-NR^6COR^3$, $-NR^6$ -(5-원의 헤테로아릴), 및 $-NR^6$ -(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0461] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



[0462]

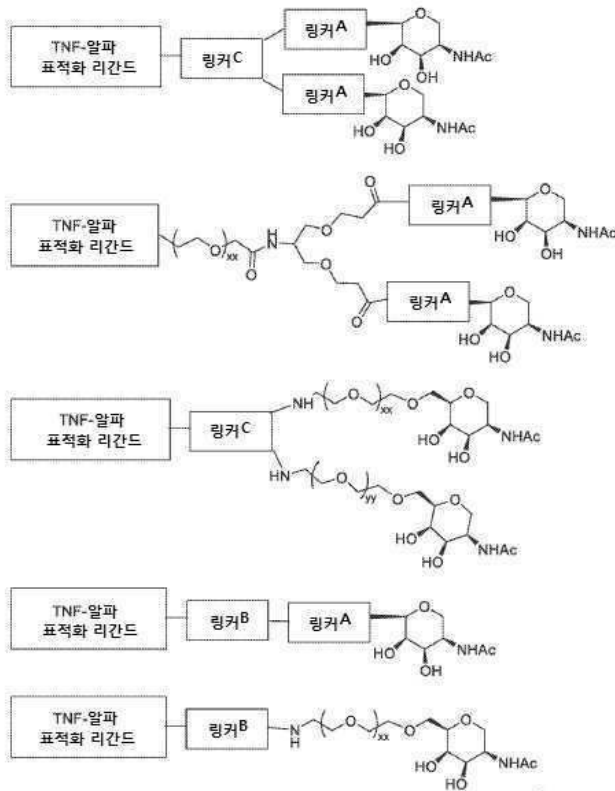


[0463]

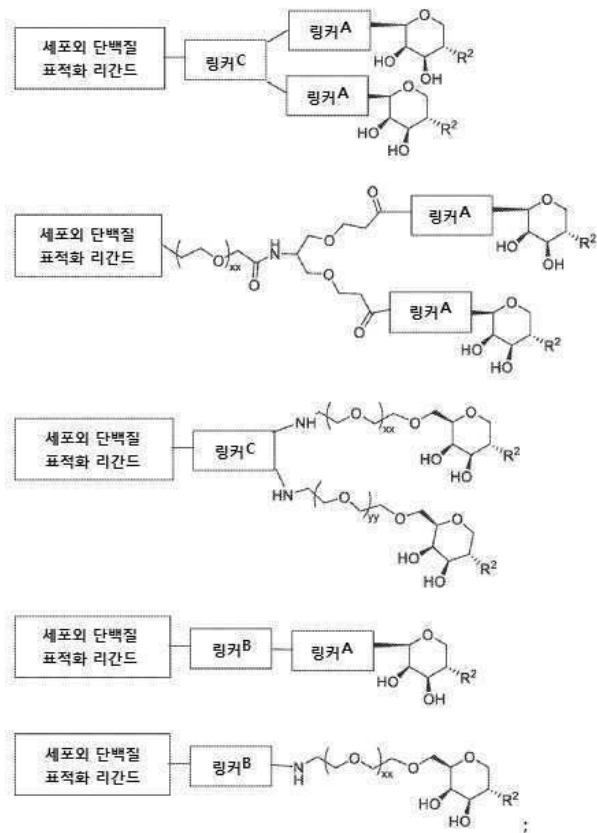
[0464]

여기서, 특정의 실시양태에서 R^2 는 $-NR^6COR^3$, $-NR^6$ -(5-원의 헤테로아릴), 및 $-NR^6$ -(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0465] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



[0466]

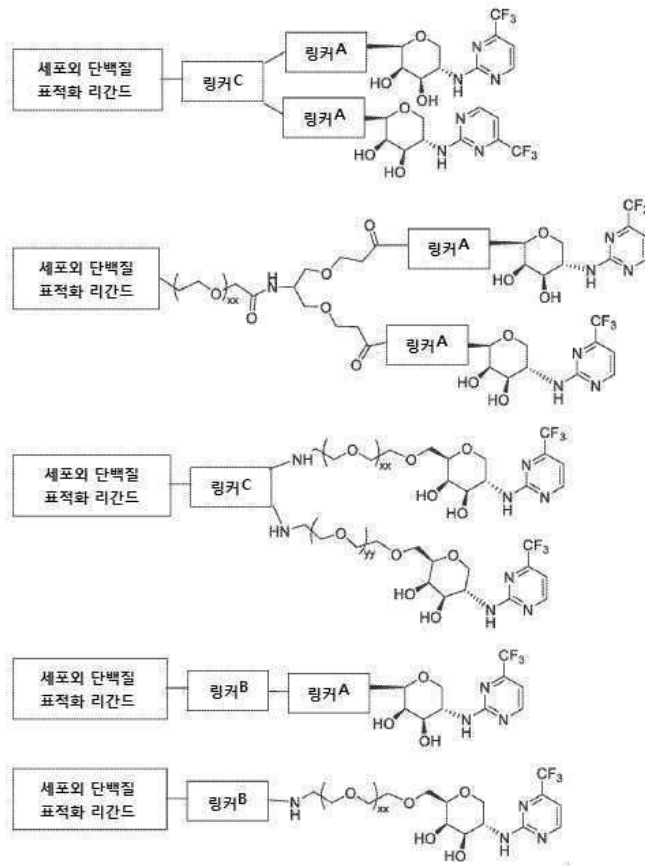


[0467]

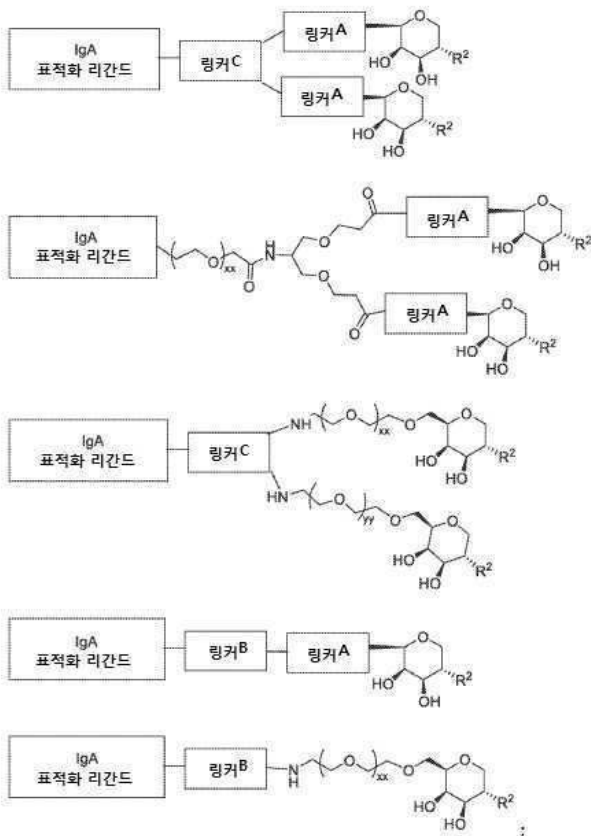
[0468] 여기서, 특정의 실시양태에서 R^2 는 $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6$ -(5-원의 헤테로아릴), 및 $-NR^6$ -(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F,

Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0469] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



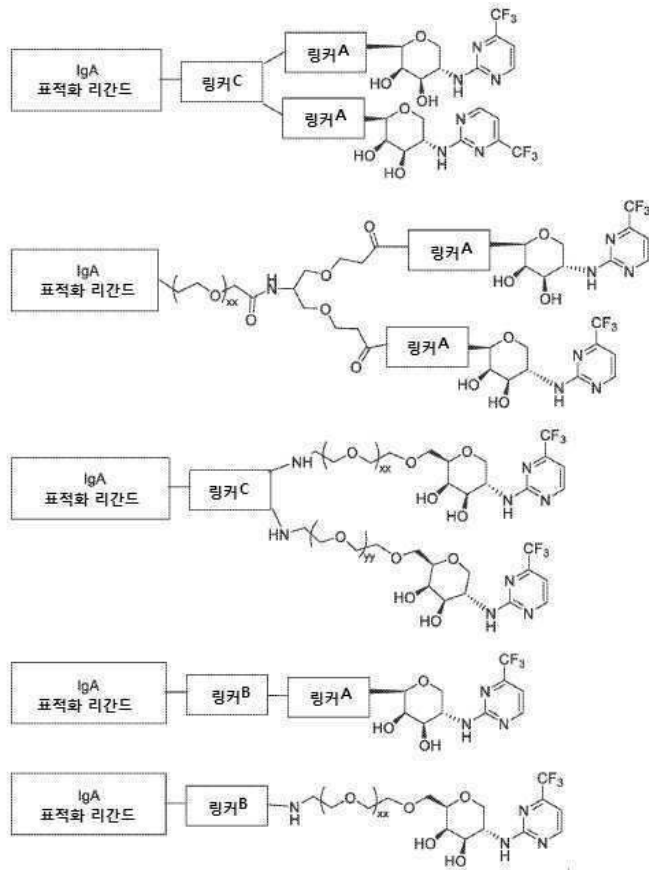
[0470]



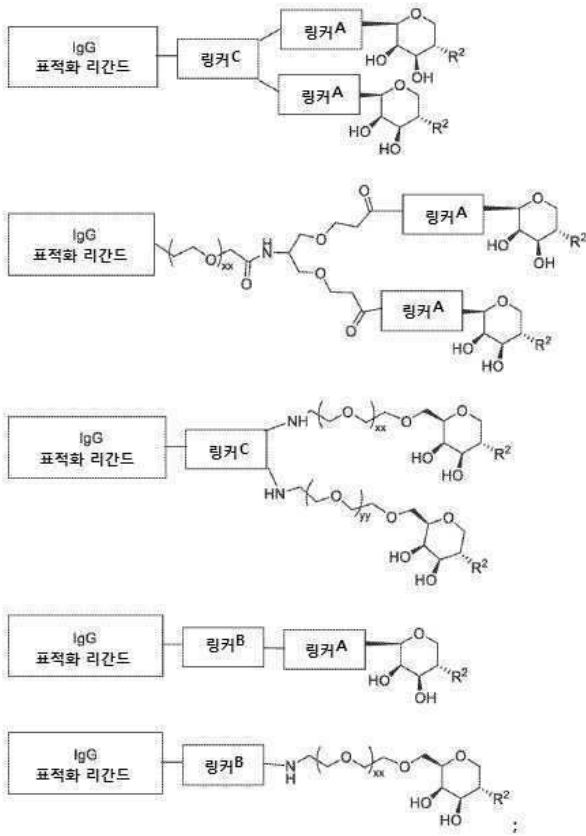
[0471]

[0472] 여기서, 특정의 실시양태에서 R^2 는 $-NR^bCOR^{10}$, $-NR^6-(5\text{-원의 헤테로아릴})$, 및 $-NR^6-(6\text{-원의 헤테로아릴})$ 로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

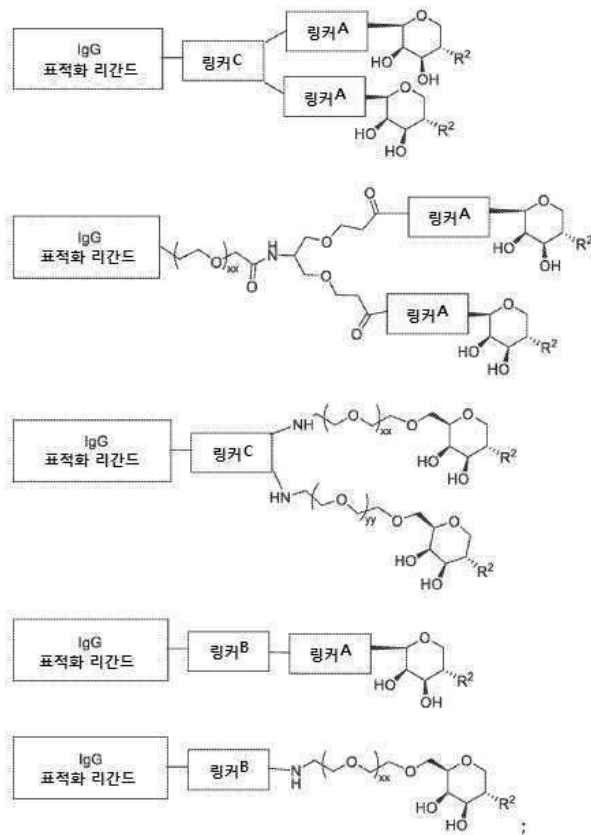
[0473] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



[0474]



[0475]

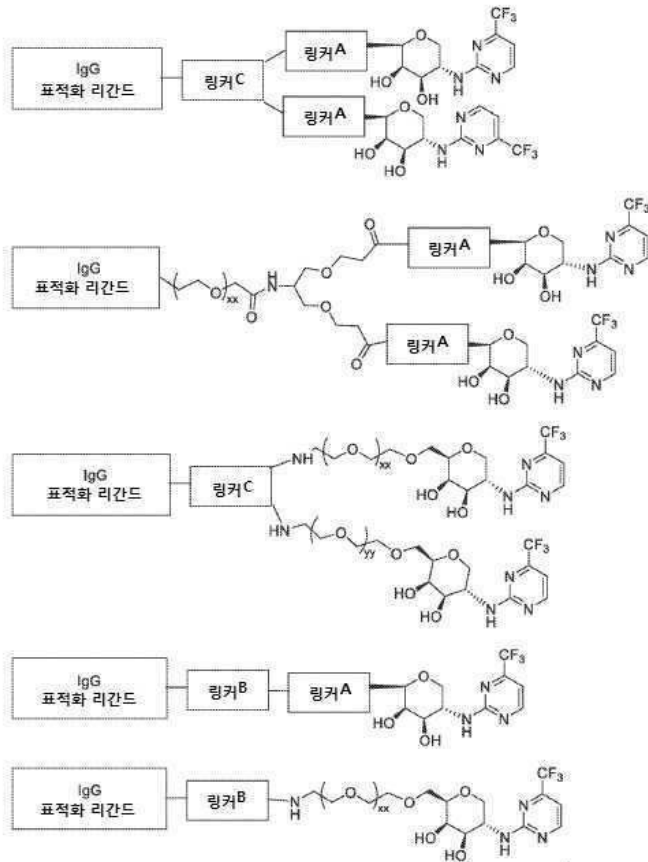


[0476]

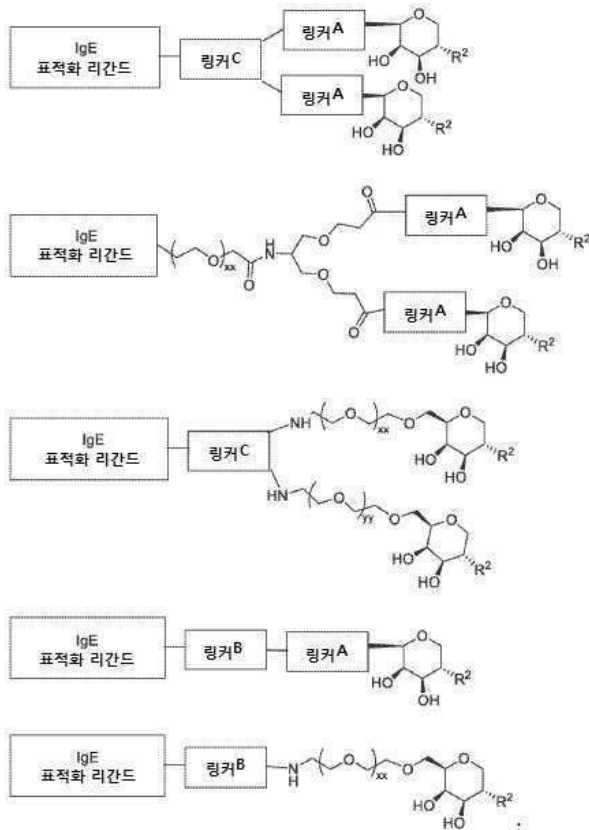
[0477] 여기서, 특정의 실시양태에서, R^2 는 $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6$ -(5-원의 헤테로아릴), 및 $-NR^6$ -(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F,

C1, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0478] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



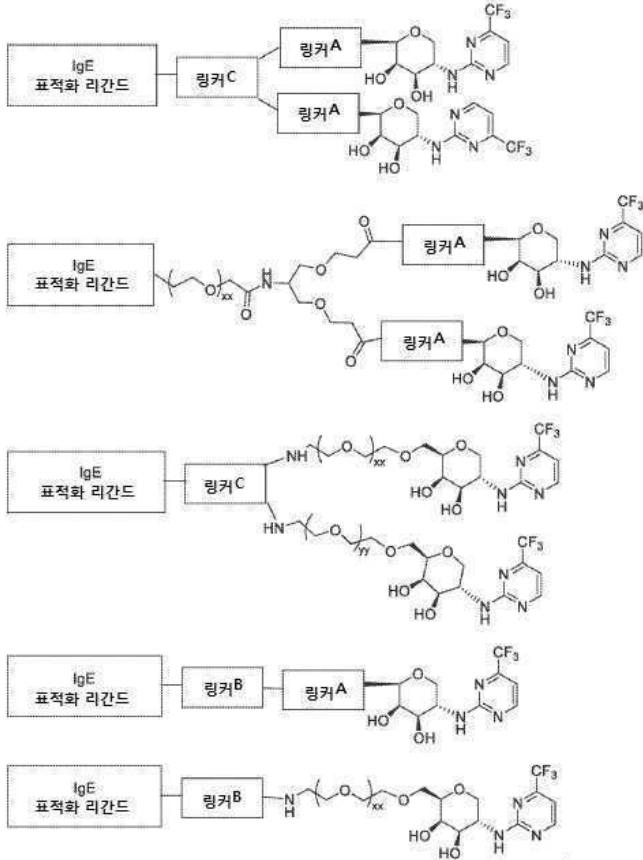
[0479]



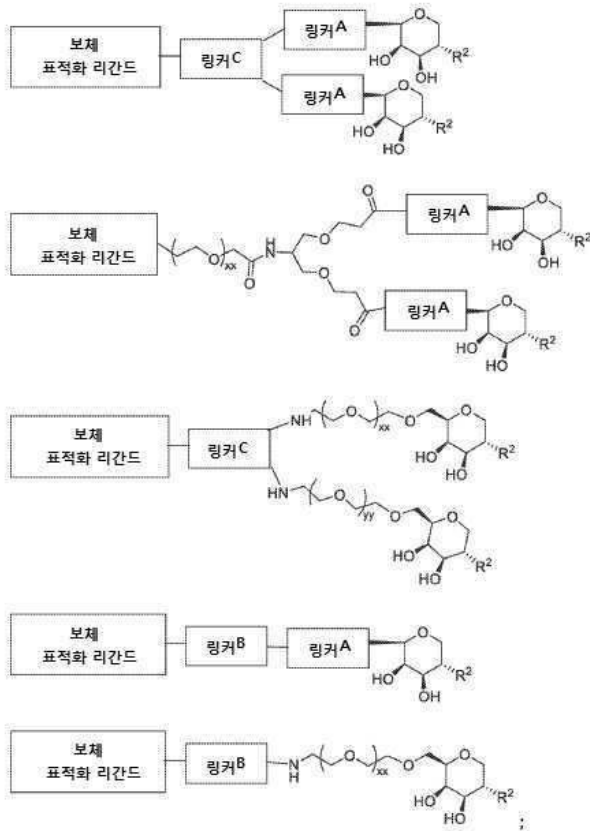
[0480]

[0481] 여기서, 특정의 실시양태에서, R^2 는 $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6-(5\text{-원의 헤테로아릴})$, 및 $-NR^6-(6\text{-원의 헤테로아릴})$ 로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0482] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



[0483]

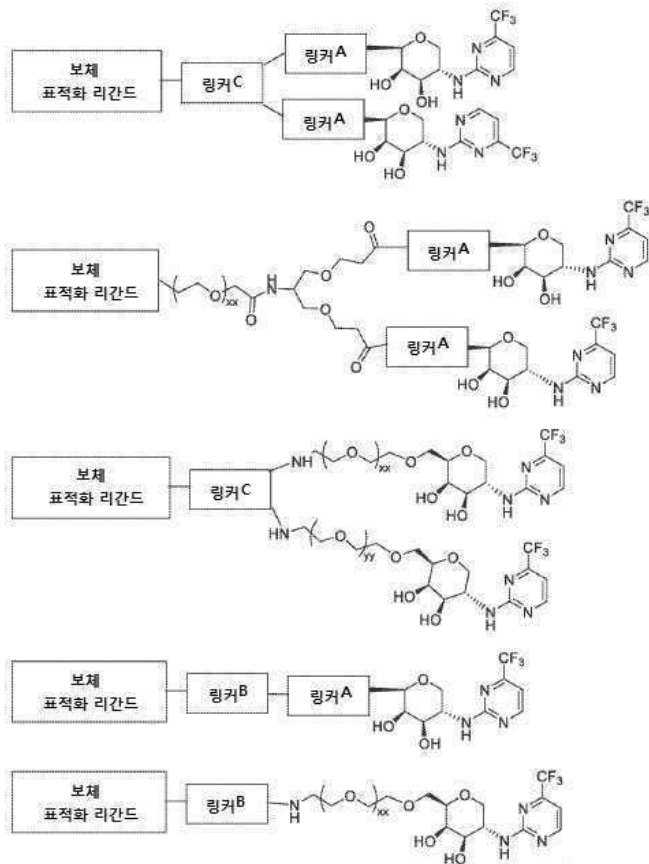


[0484]

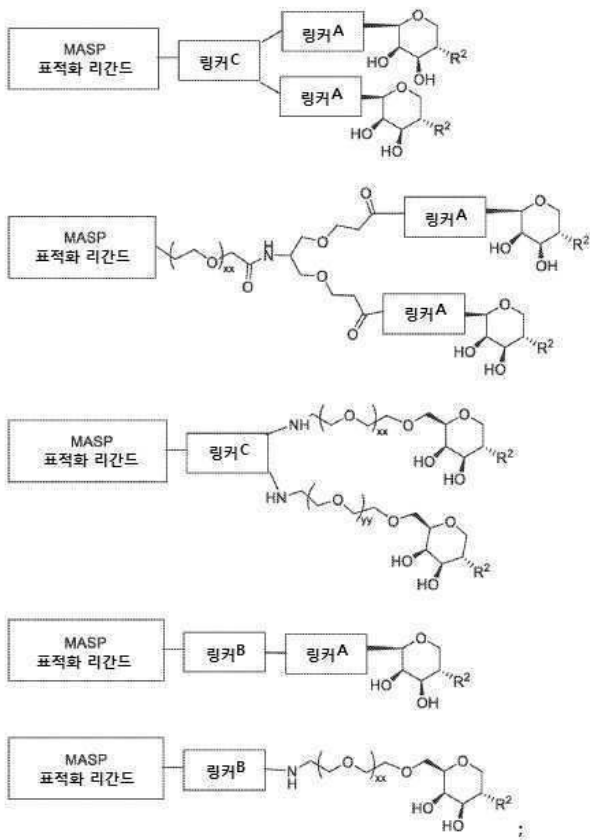
[0485]

여기서, 특정의 실시양태에서, R²는 -NR⁶COR¹⁰, -NR⁶-(5-원의 헤테로아릴), 및 -NR⁶-(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, 이러한 R² 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0486] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



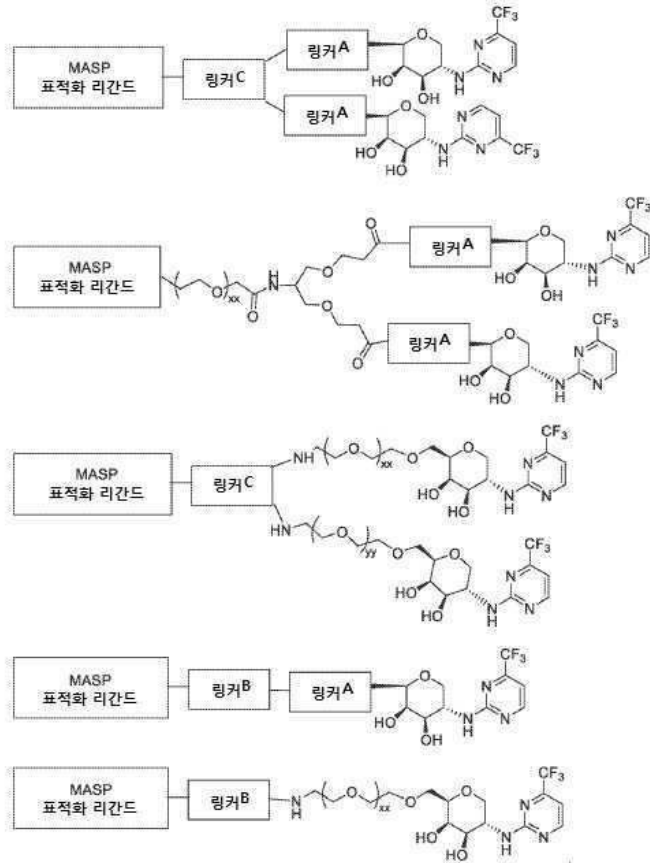
[0487]



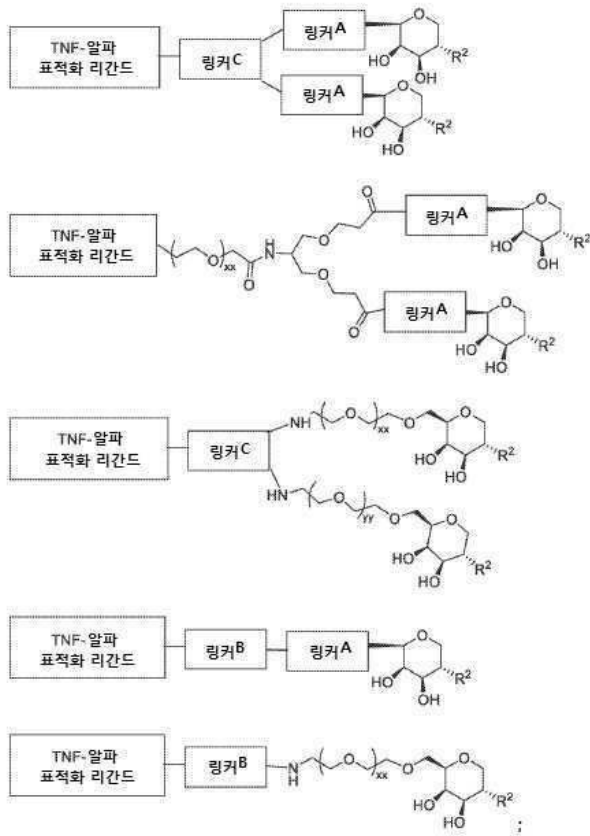
[0488]

[0489] 여기서, 특정의 실시양태에서, R^2 는 $-NR^6COR^{10}$, $-NR^6-(5\text{-원의 헤테로아릴})$, 및 $-NR^6-(6\text{-원의 헤테로아릴})$ 로부터 선택되고, 이러한 R^2 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0490] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



[0491]

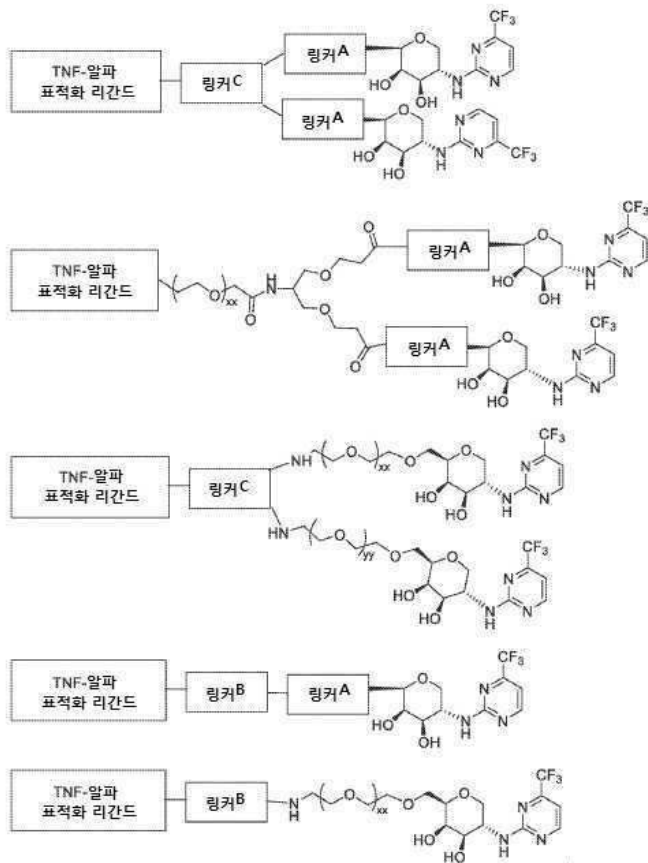


[0492]

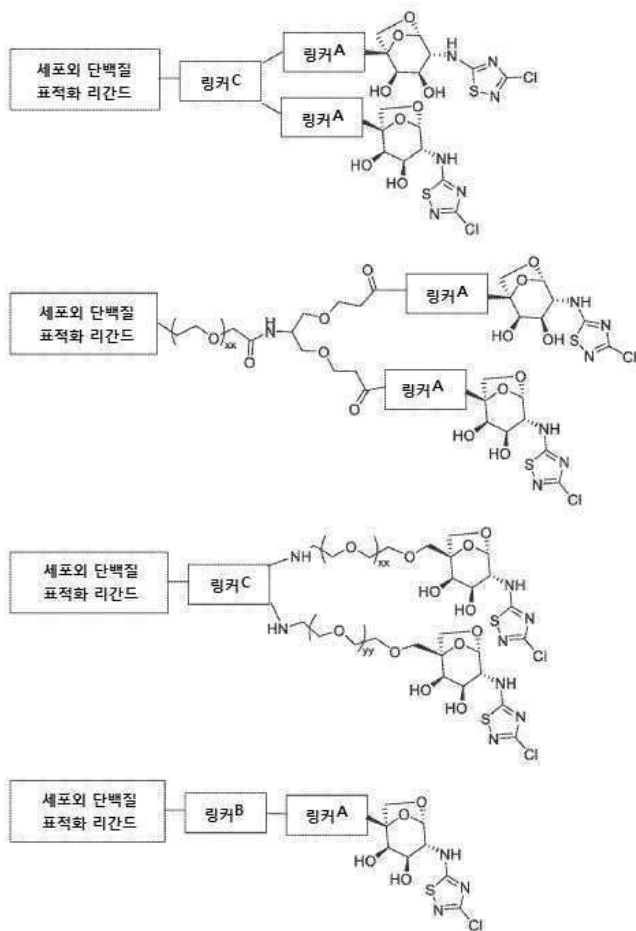
[0493]

여기서, 특정의 실시양태에서, R²는 -NR⁶COR¹⁰, -NR⁶-(5-원의 헤테로아릴), 및 -NR⁶-(6-원의 헤테로아릴)로부터 선택되고, 이러한 R² 그룹 각각은 본원에 기술된 바와 같은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립된 치환체, 예를 들면, F, Cl, Br, 할로알킬, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

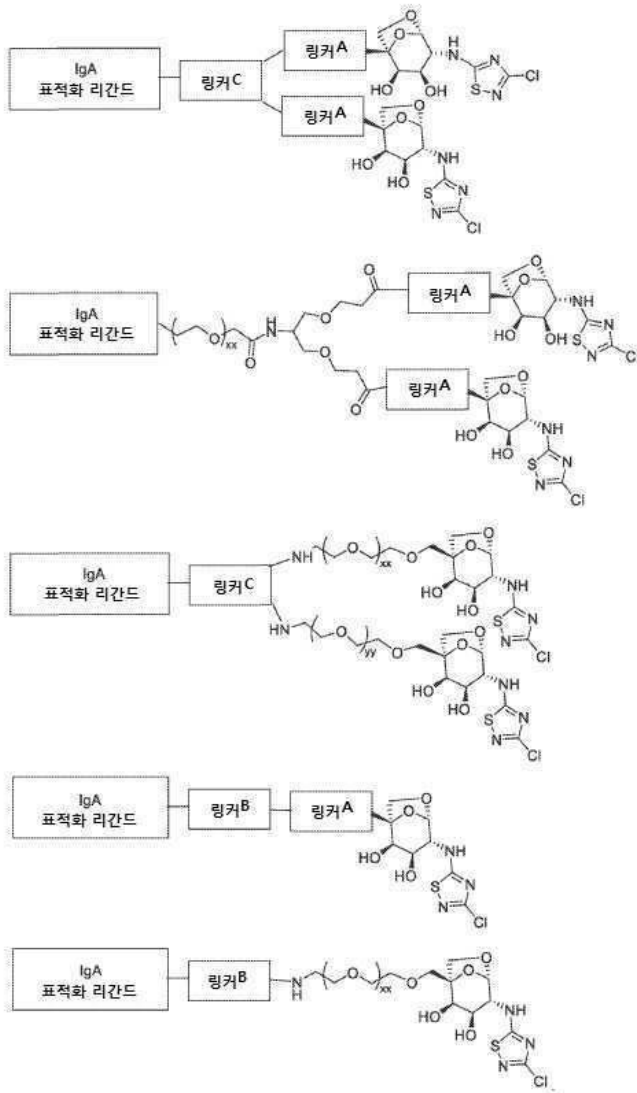
[0494] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 다음으로부터 선택되고:



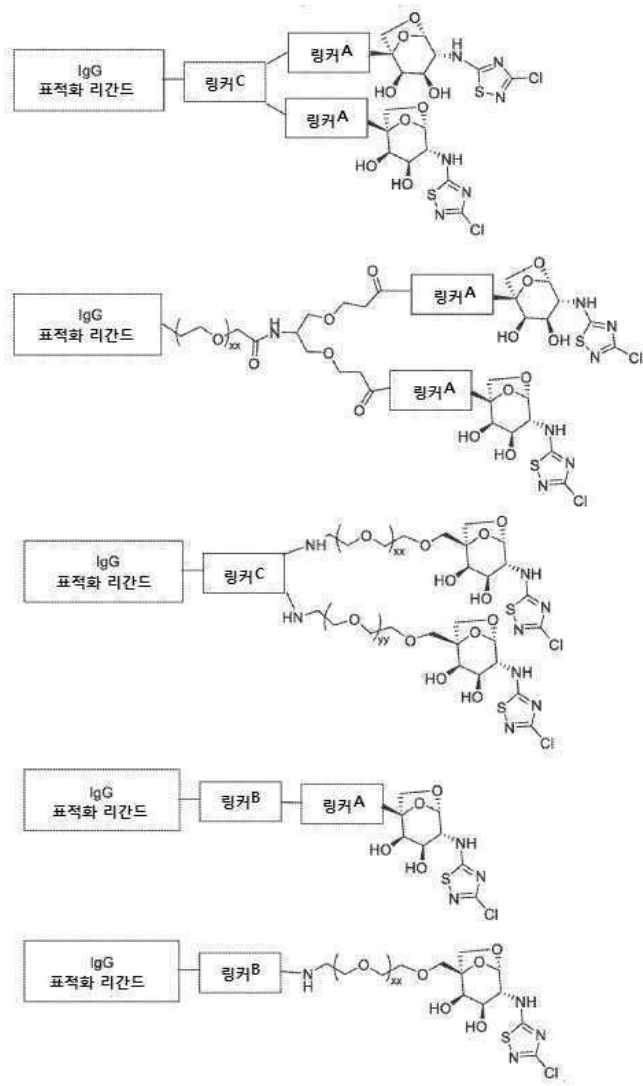
[0495]



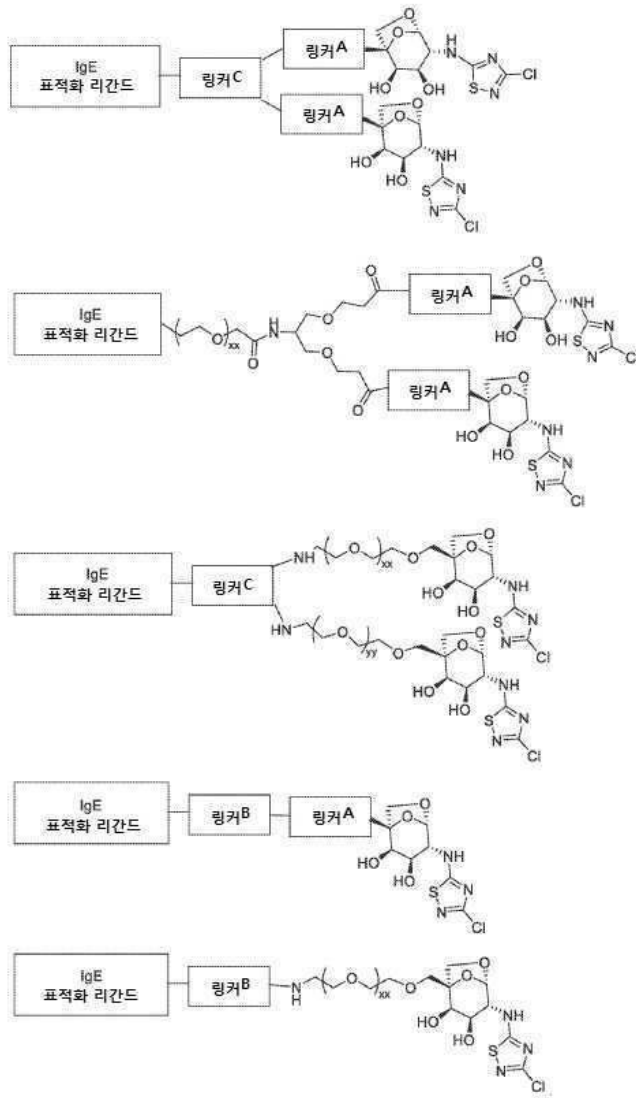
[0496]



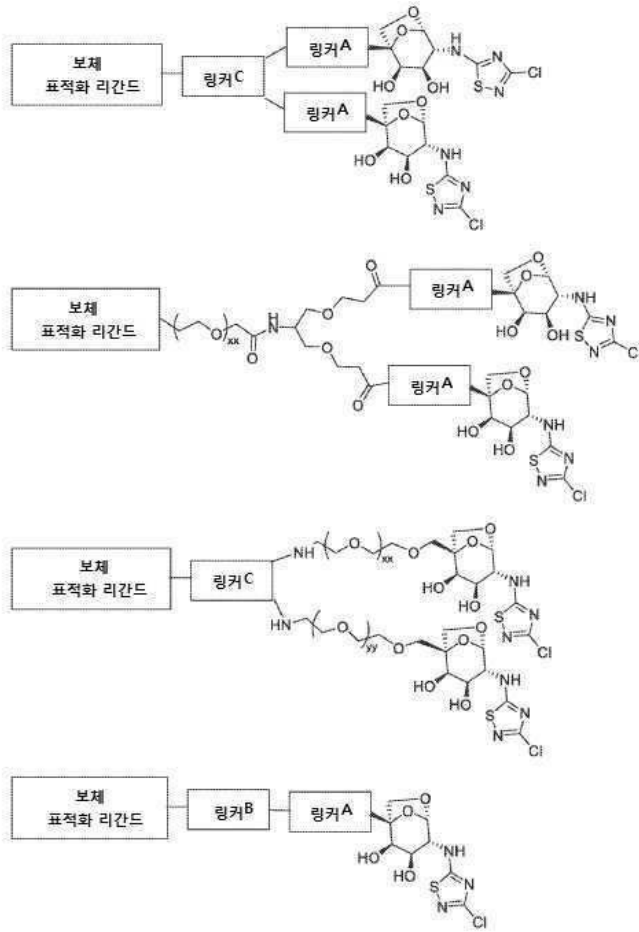
[0497]



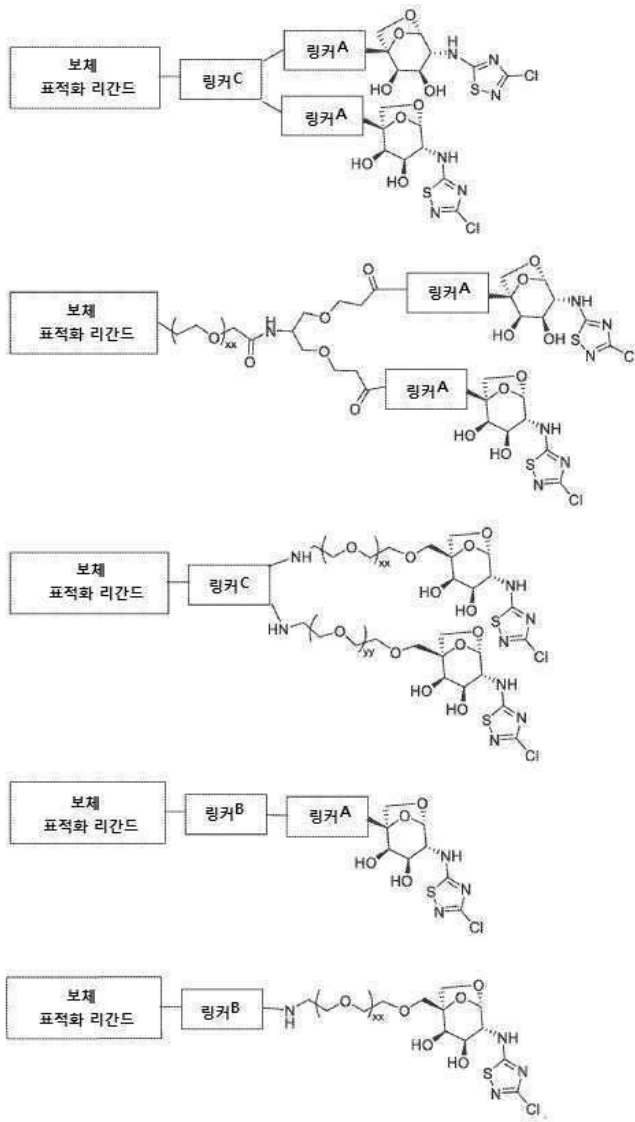
[0498]



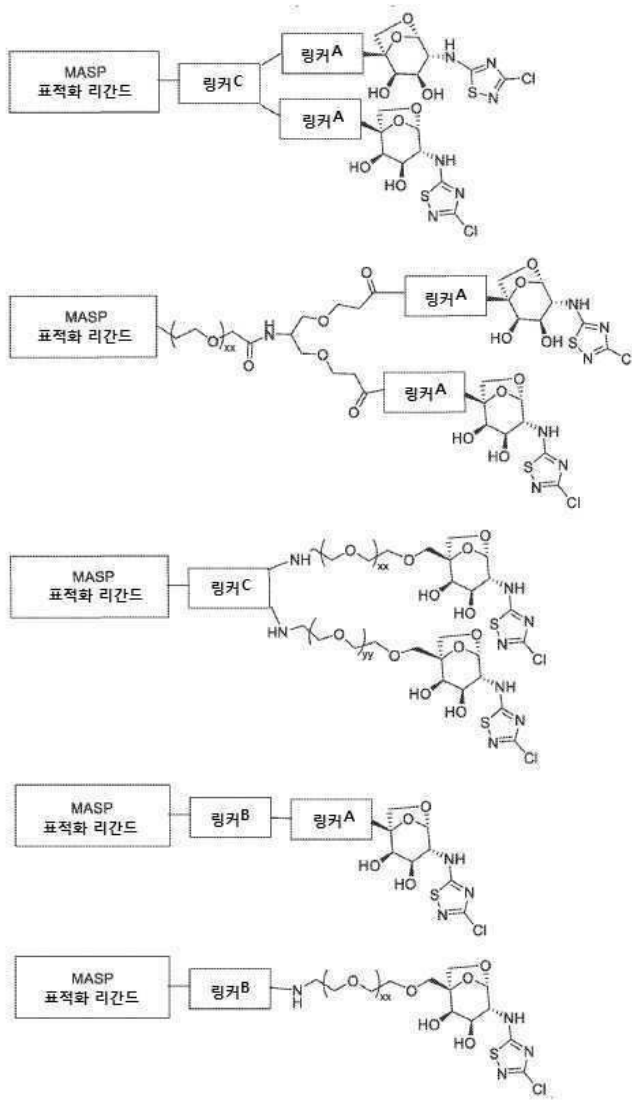
[0499]



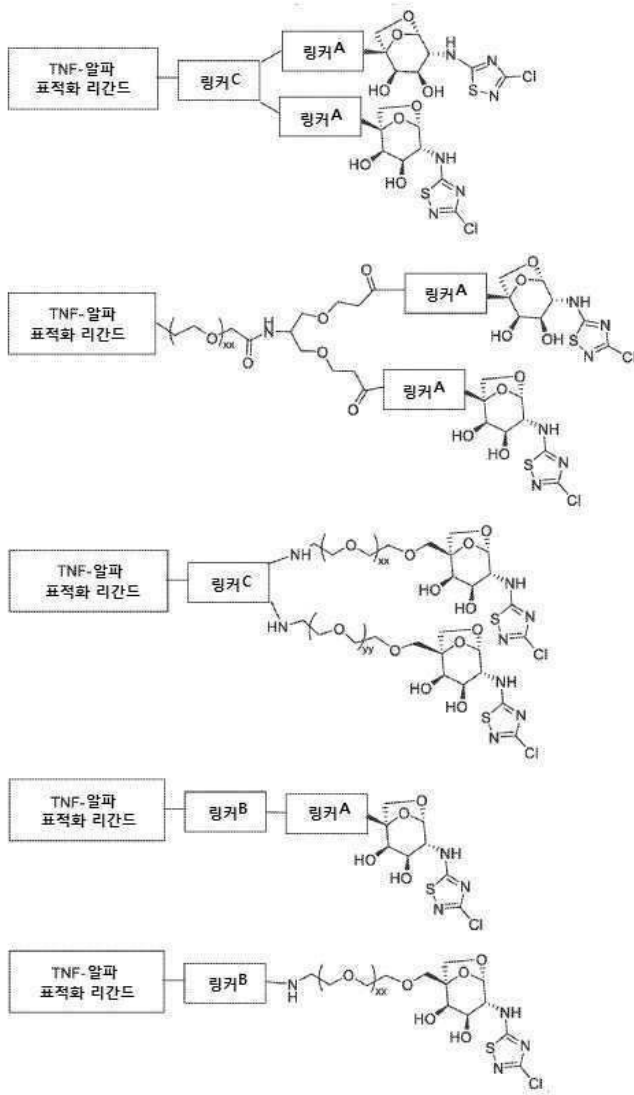
[0500]



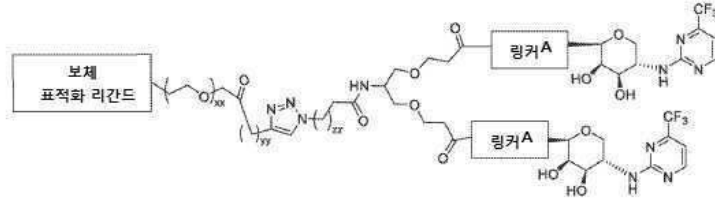
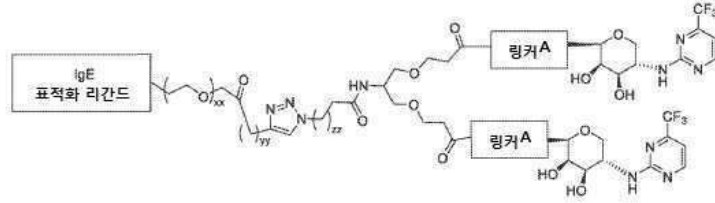
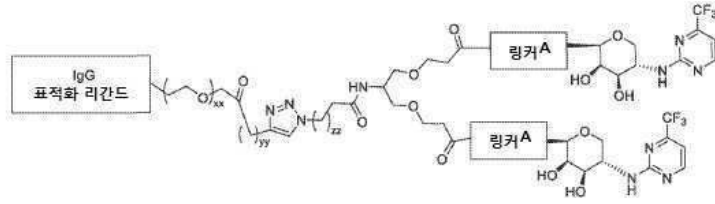
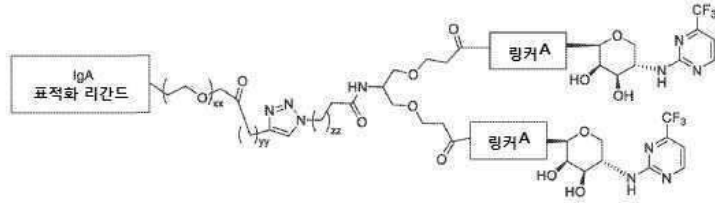
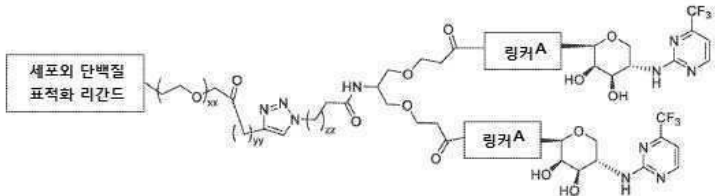
[0501]



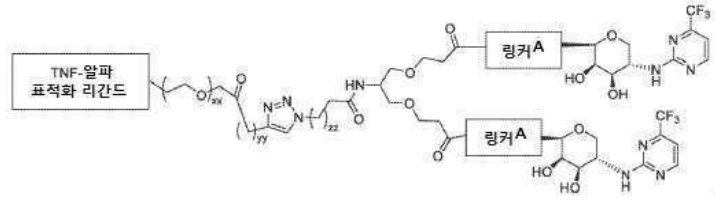
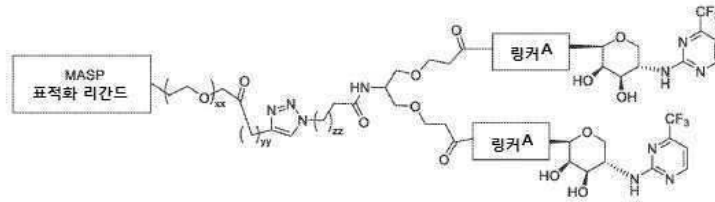
[0502]



[0503]

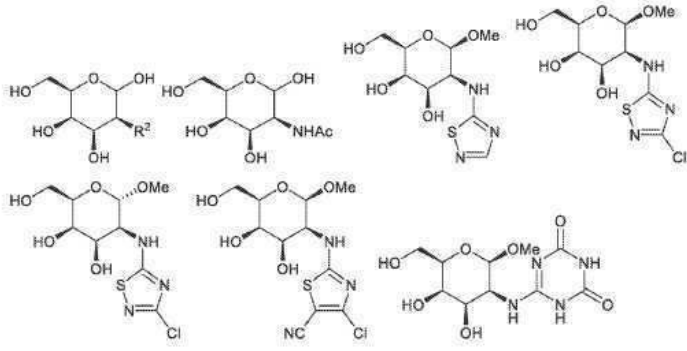


[0504]

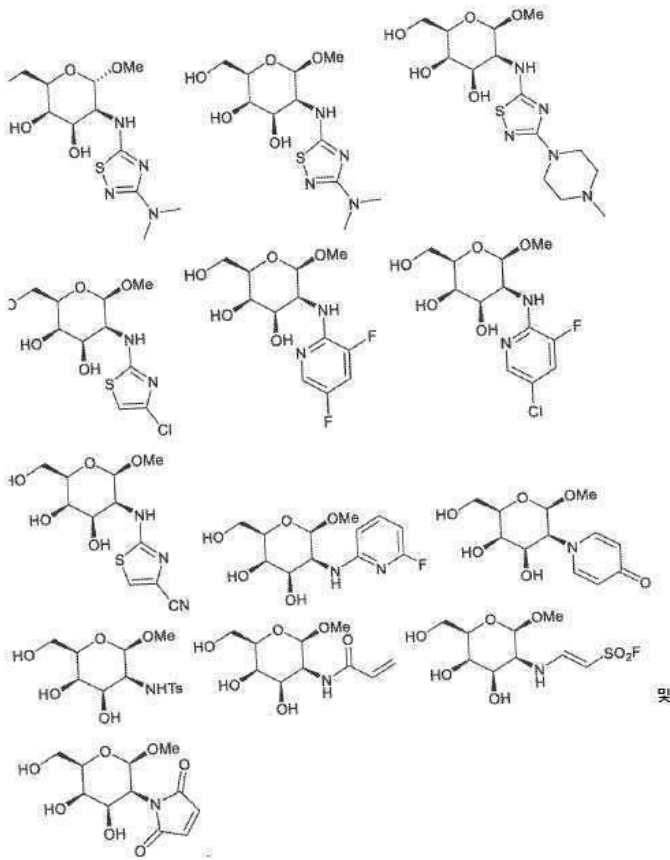


[0505]

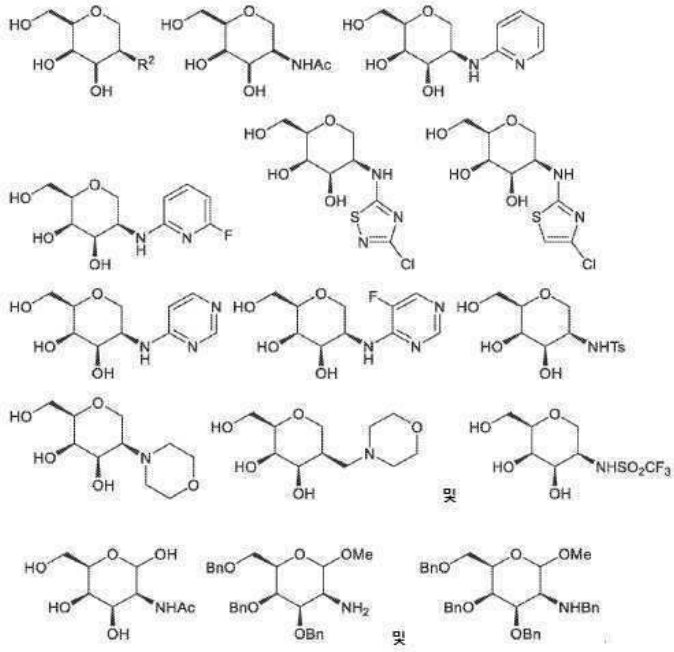
[0506] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물 내로 혼입시키기에 유용한 ASGPR 리간드는 다음으로부터 선택된다:



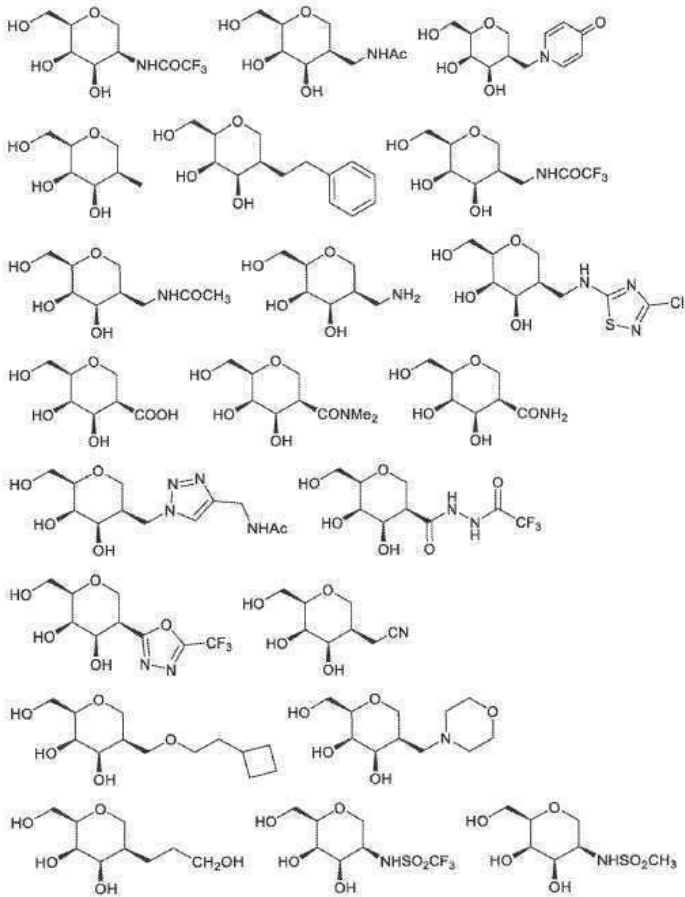
[0507]



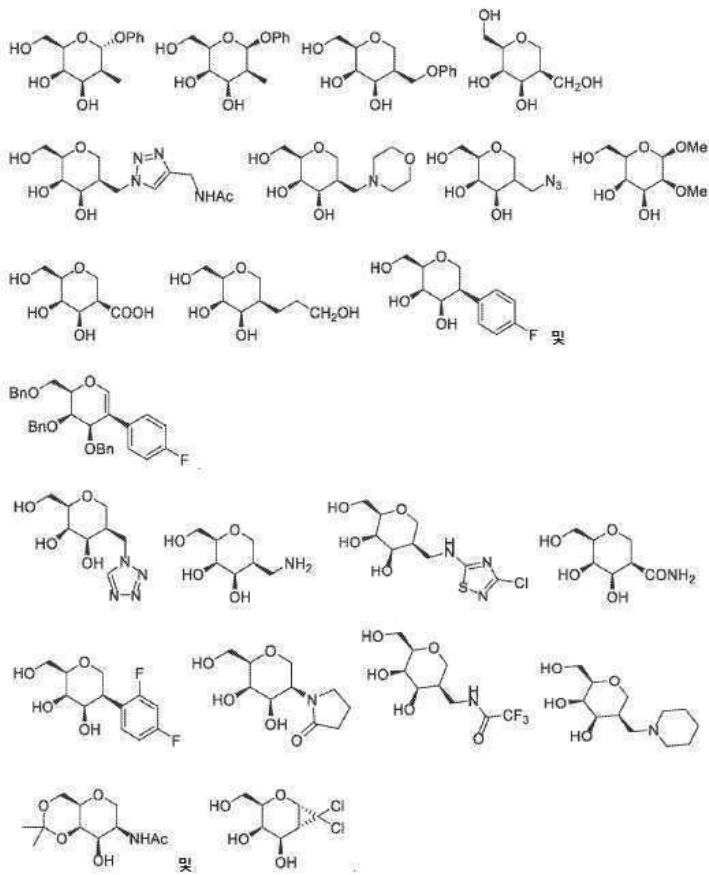
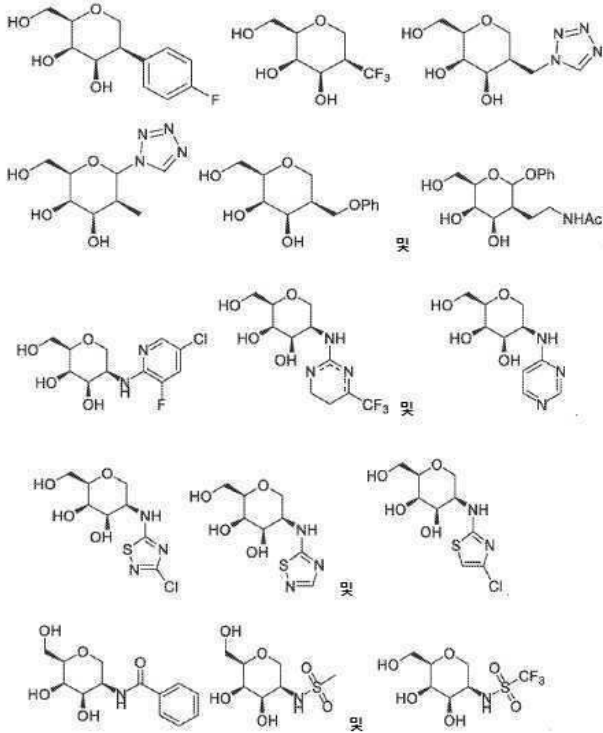
[0508]

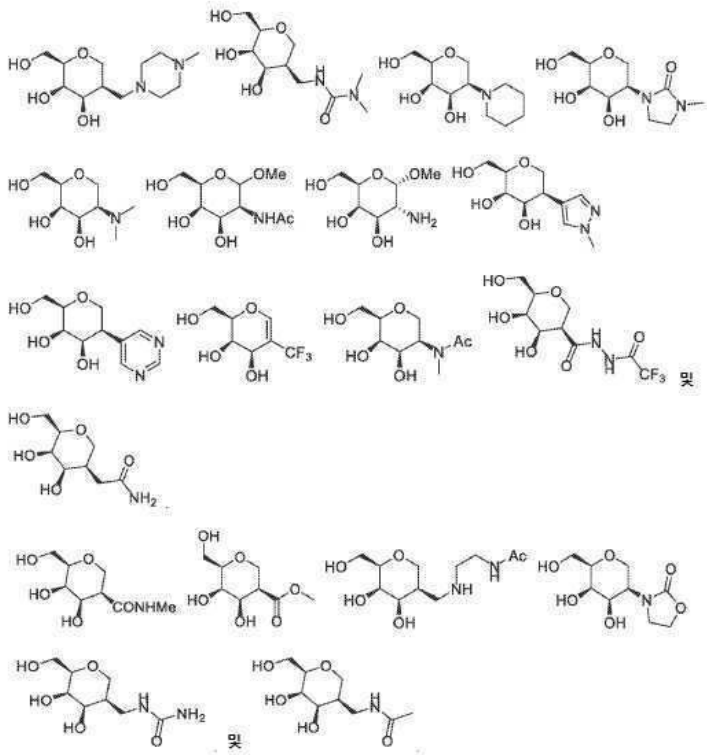


[0509]

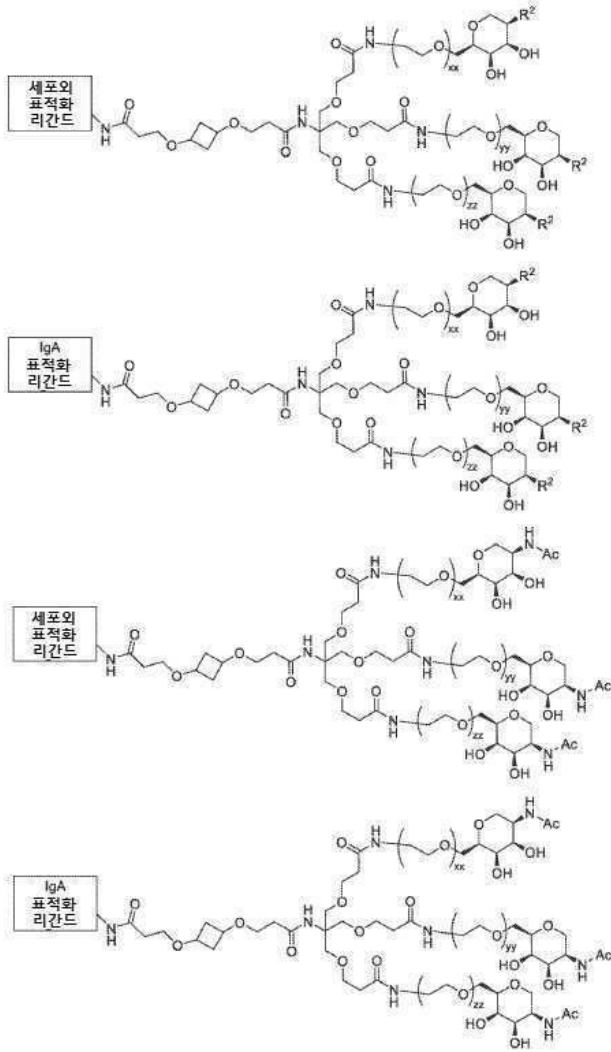


[0510]

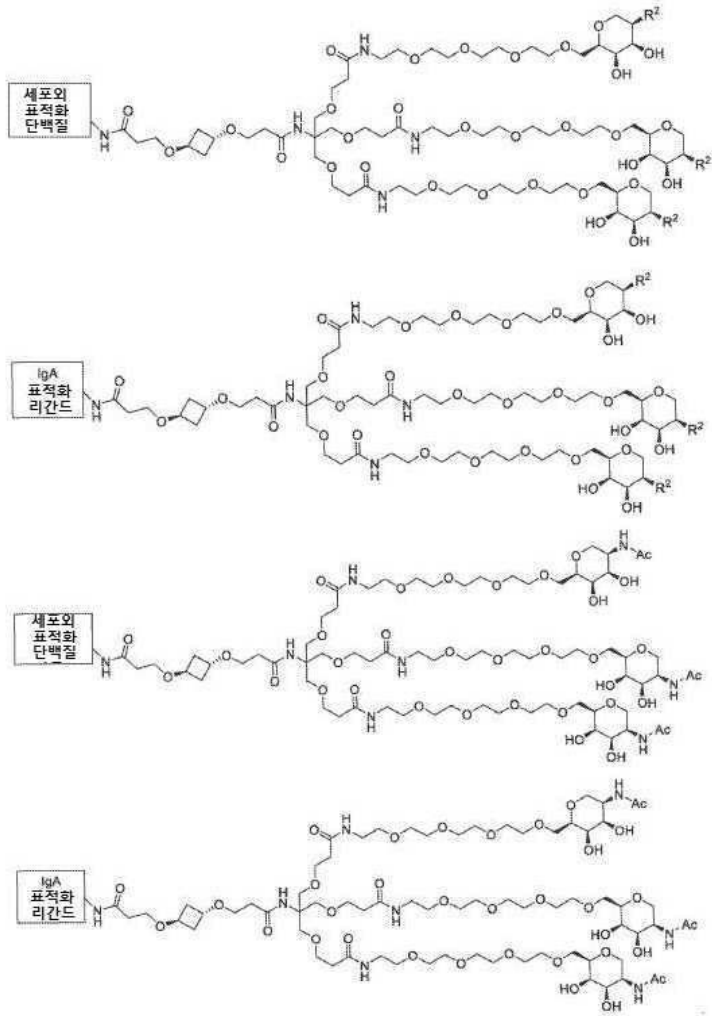




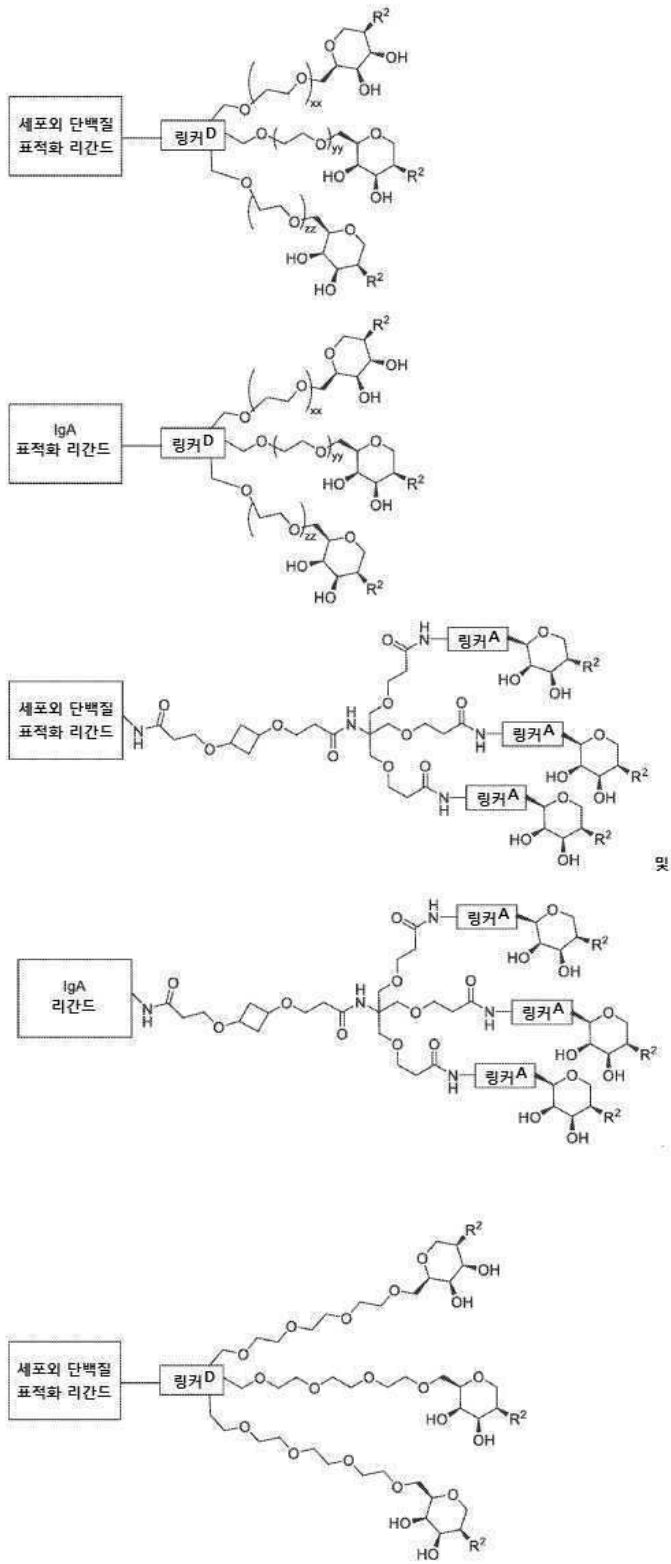
[0513]



[0514]

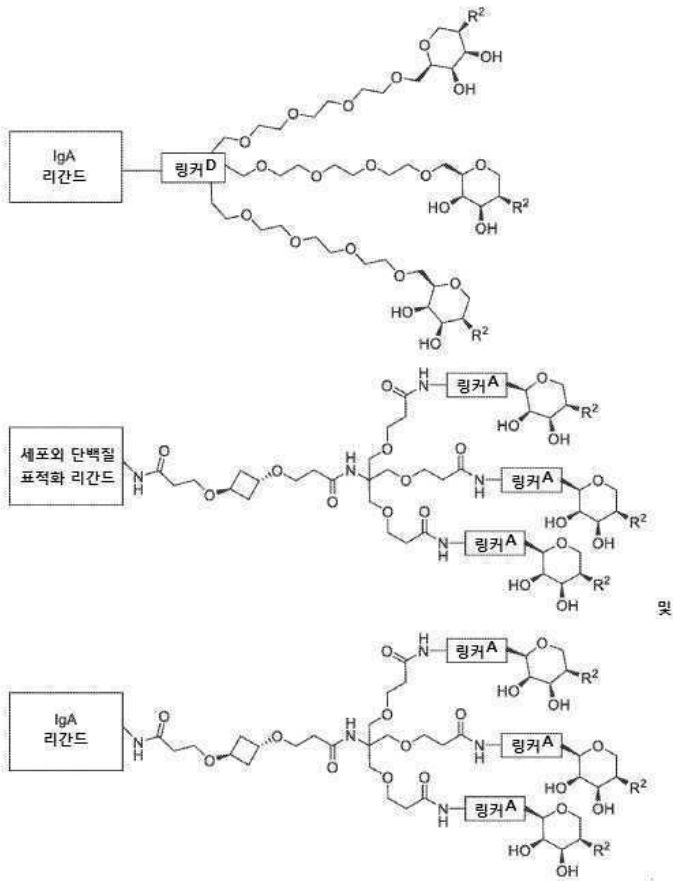


[0515]

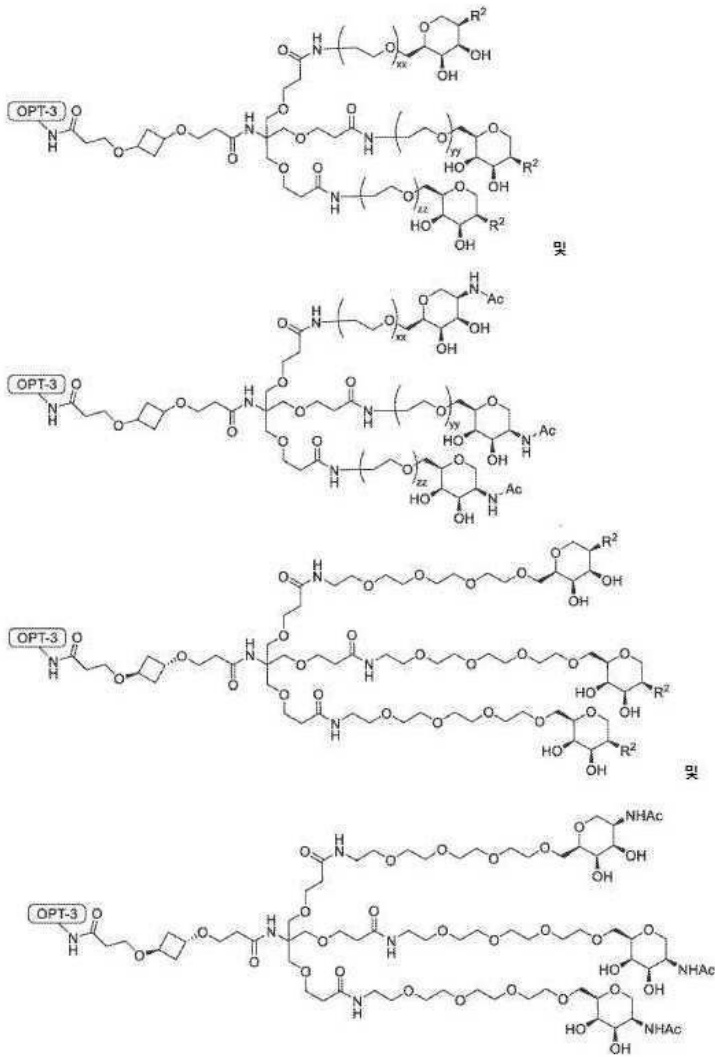


[0516]

[0517]



[0518]



[0519]

[0520] C. 화학식 II의 화합물에서 ASGPR 리간드/결합 모이어티

[0521] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 수소이다.

[0522] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 MeO 이다.

[0523] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 PhO 이다.

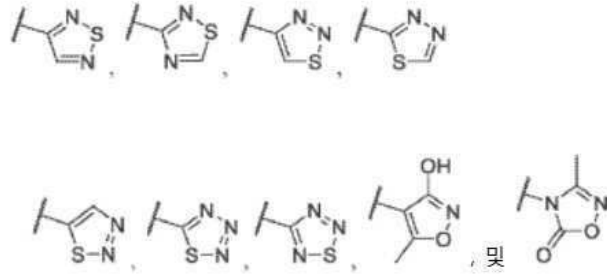
[0524] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 MeO 이다.

[0525] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 MeO 이다.

[0526] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 PhO 이다.

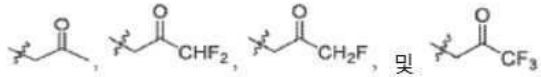
[0527] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 PhO 이다.

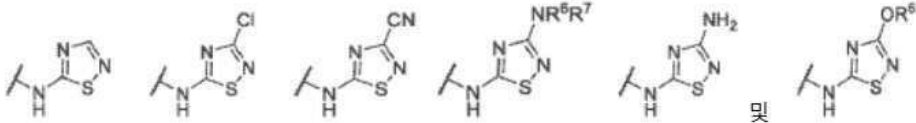
- [0528] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 C_0-C_6 알킬-시아노이다.
- [0529] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 알킬이다.
- [0530] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 알케닐이다.
 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 알키닐이다.
 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 할로알킬이다.
 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 F이다.
- [0531] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 Cl이다.
- [0532] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 Br이다.
- [0533] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 아릴이다.
- [0534] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 아릴알킬이다.
- [0535] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 헤테로아릴이다.
- [0536] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 헤테로아릴 알킬이다.
- [0537] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 헤테로사이클이다.
- [0538] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 헤테로사이클로알킬이다.
- [0539] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 할로알콕시이다.
- [0540] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^1 은 $-O$ -알케닐, $-O$ -알키닐, C_0-C_6 알킬- OR^6 , C_0-C_6 알킬- SR^6 , C_0-C_6 알킬- NR^6R^7 , C_0-C_6 알킬- $C(O)R^3$, C_0-C_6 알킬- $S(O)R^3$, C_0-C_6 알킬- $C(S)R^3$, C_0-C_6 알킬- $S(O)_2R^3$, C_0-C_6 알킬- $N(R^8)-C(O)R^3$, C_0-C_6 알킬- $N(R^8)-S(O)R^3$, C_0-C_6 알킬- $N(R^8)-C(S)R^3$, C_0-C_6 알킬- $N(R^8)-S(O)_2R^3$, C_0-C_6 알킬- $O-C(O)R^3$, C_0-C_6 알킬- $O-S(O)R^3$, C_0-C_6 알킬- $O-C(S)R^3$, $-N=S(O)(R^3)_2$, C_0-C_6 알킬 N_3 , 또는 C_0-C_6 알킬- $O-S(O)_2R^3$ 이고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.
- [0541] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 아릴이다.
- [0542] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 헤테로사이클이다.
- [0543] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 헤테로원자를 함유하고 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 헤테로아릴이다.



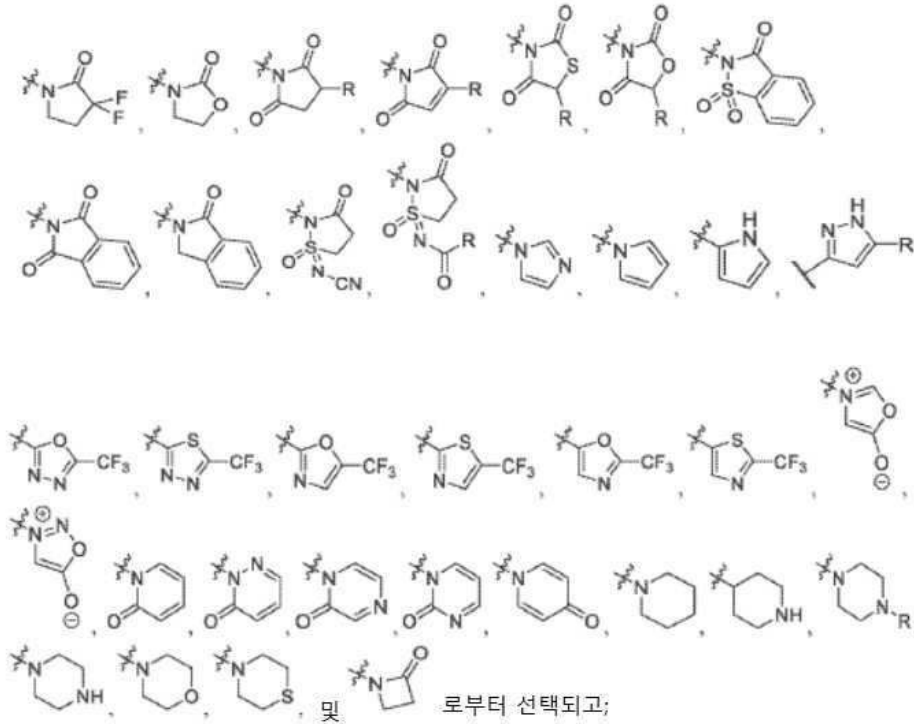
- [0544] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 $-$ 으로부터 선택된다.
- [0545] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 헤테로사이클이다.
- [0546] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^8-S(O)-R^3$ 이다.
- [0547] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^8-C(S)-R^3$ 이다.
- [0548] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^8-S(O)(NR^6)-R^3$ 이다.
- [0549] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-N=S(O)(R^3)_2$ 이다.
- [0550] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^8C(O)NR^9S(O)_2R^3$ 이다.
- [0551] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^8-S(O)_2-R^{10}$ 이다.
- [0552] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^8-C(NR^6)-R^3$ 이다.
- [0553] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 수소이다.
- [0554] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 R^{10} 이다.
- [0555] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 알킬- $C(O)-R^3$ 이다.
- [0556] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 $-C(O)-R^3$ 이다.
- [0557] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 알킬이다.
- [0558] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 할로알킬이다.
- [0559] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 $-OC(O)R^3$ 이다.
- [0560] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 $-NR^8-C(O)R^{10}$ 이다.
- [0561] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 알케닐이다.

- [0562] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 알틸이다.
- [0563] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 알킬닐이다.
- [0564] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^6$ -알케닐이다.
- [0565] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-O$ -알케닐이다.
- [0566] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^6$ -알킬닐이다.
- [0567] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^6$ -헤테로아틸이다.
- [0568] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-NR^6$ -아틸이다.
- [0569] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-O$ -헤테로아틸이다.
- [0570] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-O$ -아틸이다.
- [0571] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된 $-O$ -알킬닐이다.

[0572] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 로부터 선택된다.

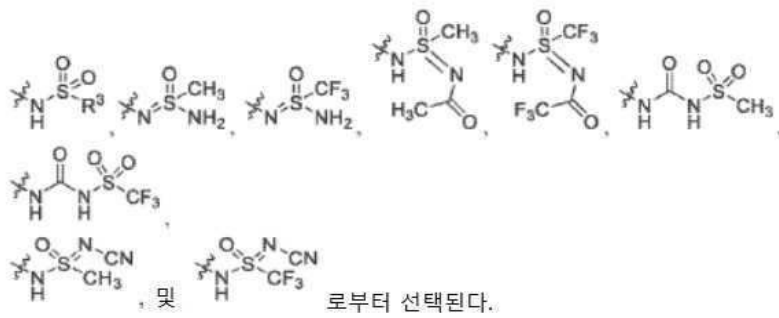
[0573] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 로부터 선택된다.

[0574] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는



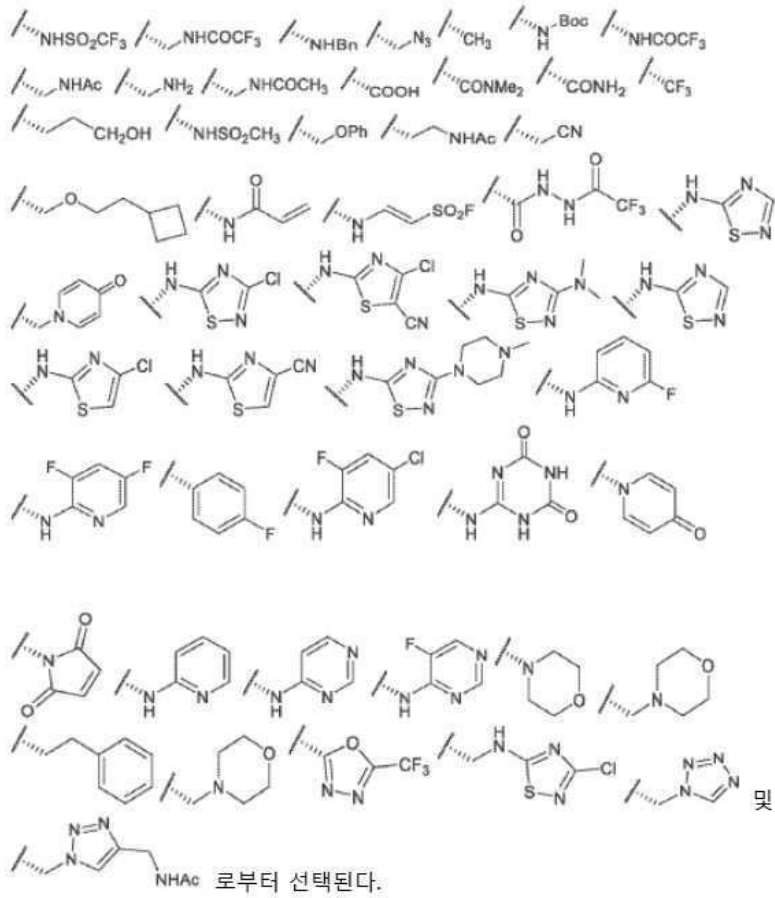
[0575] 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 임의의 치환체이다.

[0576] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는

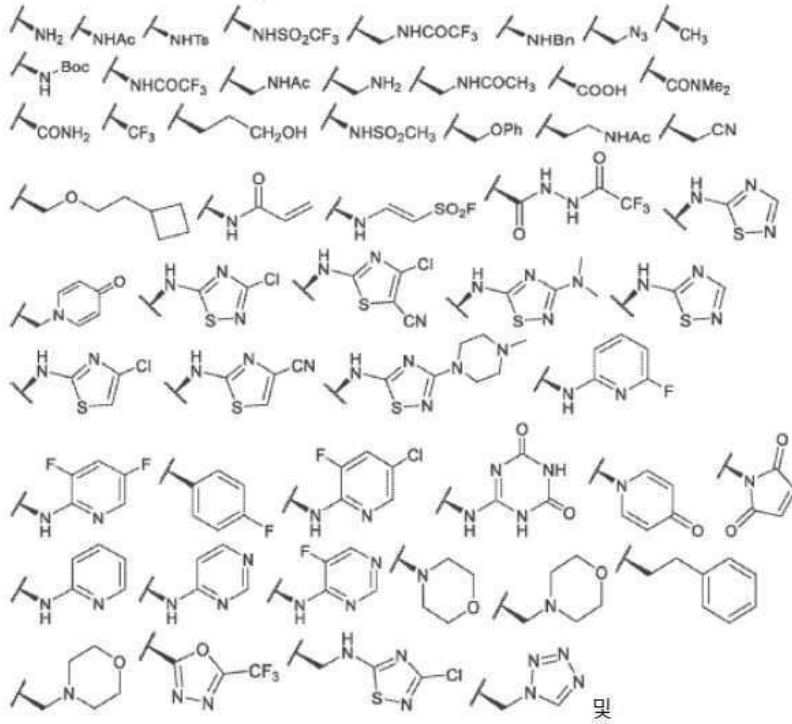


[0577] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{2A}는

[0580] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는



[0581] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는

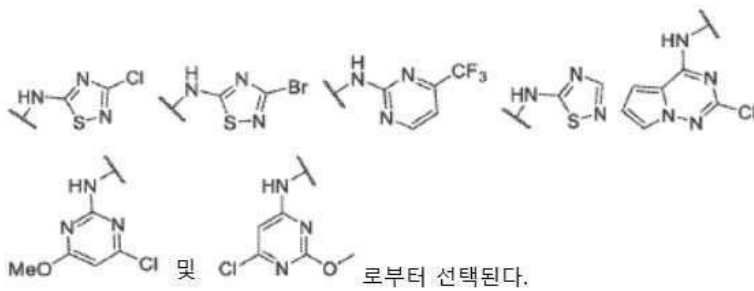


로부터 선택된다.

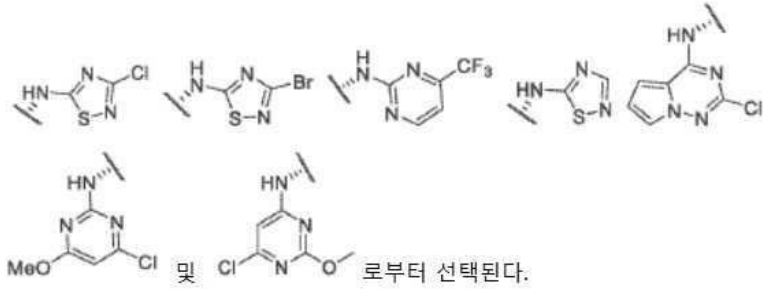
[0582] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는 및 로부터 선택된다.

[0583] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는 및 로부터 선택된다.

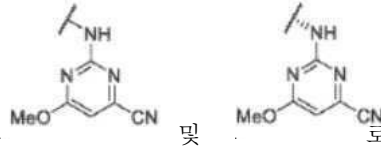
[0584] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는



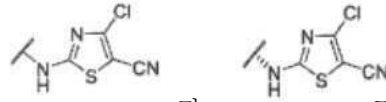
[0585] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는



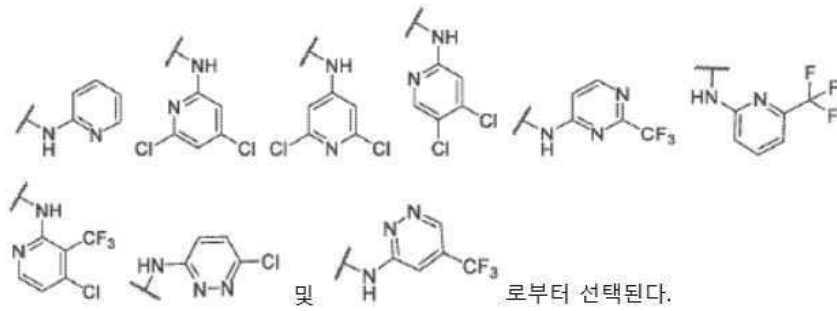
[0586] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는



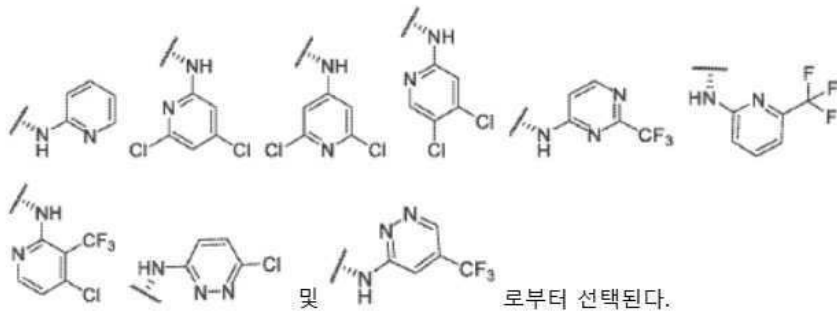
[0587] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는



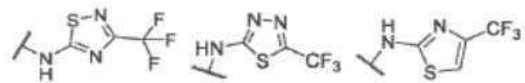
[0588] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는



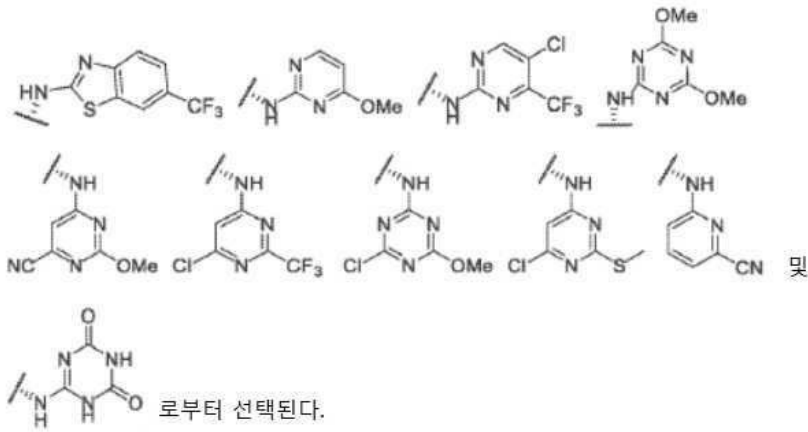
[0589] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는



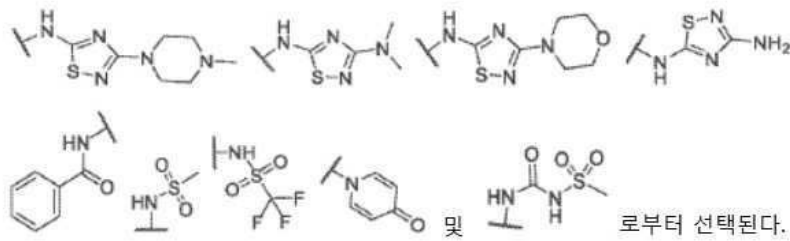
[0590] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는



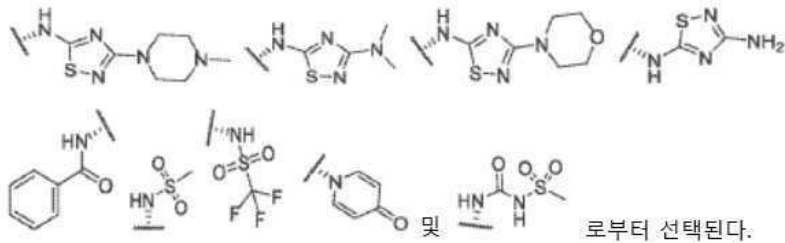
[0595] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는

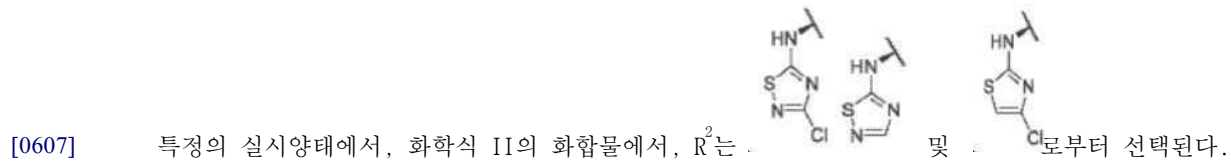
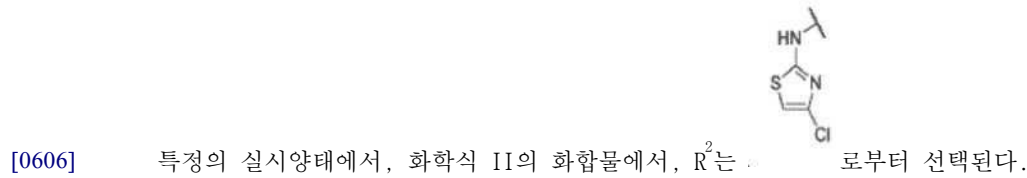
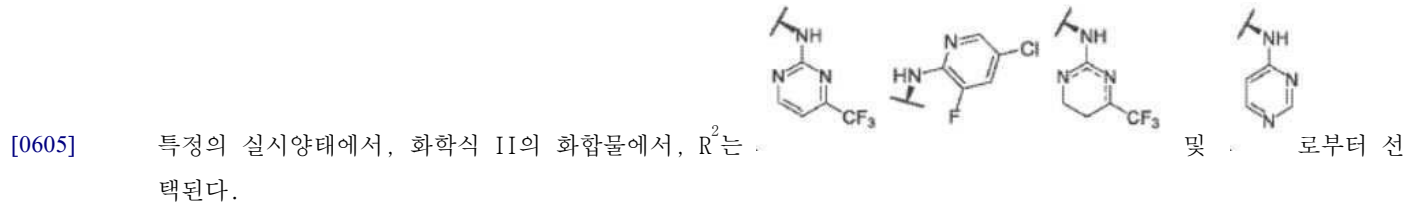
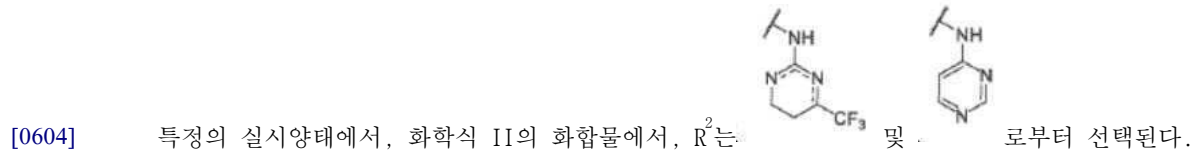
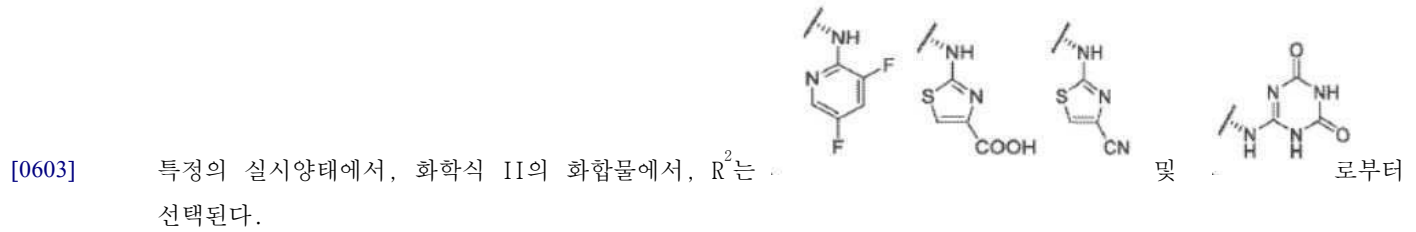
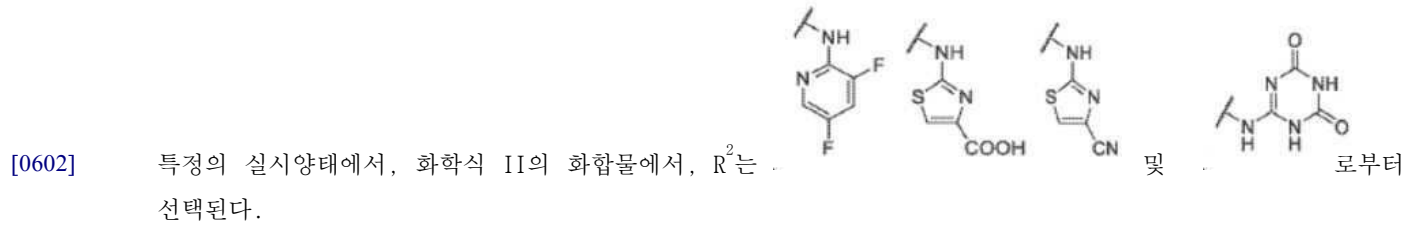


[0596] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는

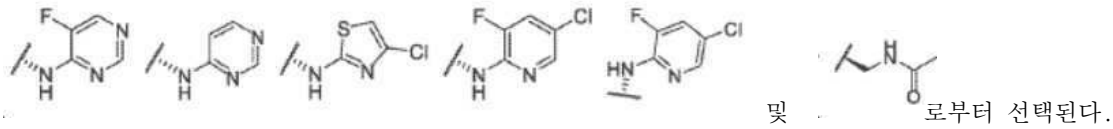


[0597] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²는





[0611] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는

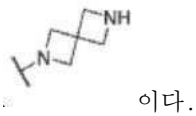


[0612] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 로부터 선택된다.

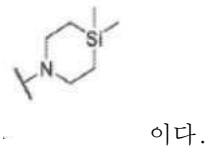
[0613] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 로부터 선택된다.

[0614] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 로부터 선택된다.

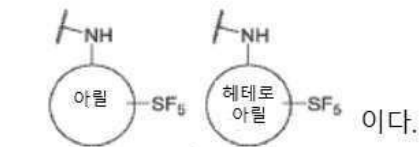
[0615] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 스피로사이클릭 헤테로사이클, 예를 들면, 제한없이,



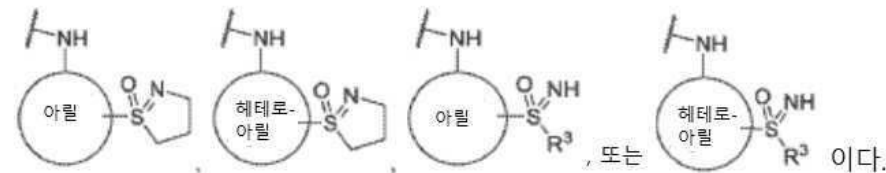
[0616] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 실리콘 함유 헤테로사이클, 예를 들면, 제한없이,



[0617] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 SF_5 로 치환되며, 예를 들면, 제한없이,



[0618] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 설폭심으로 치환되며, 예를 들면, 제한없이,

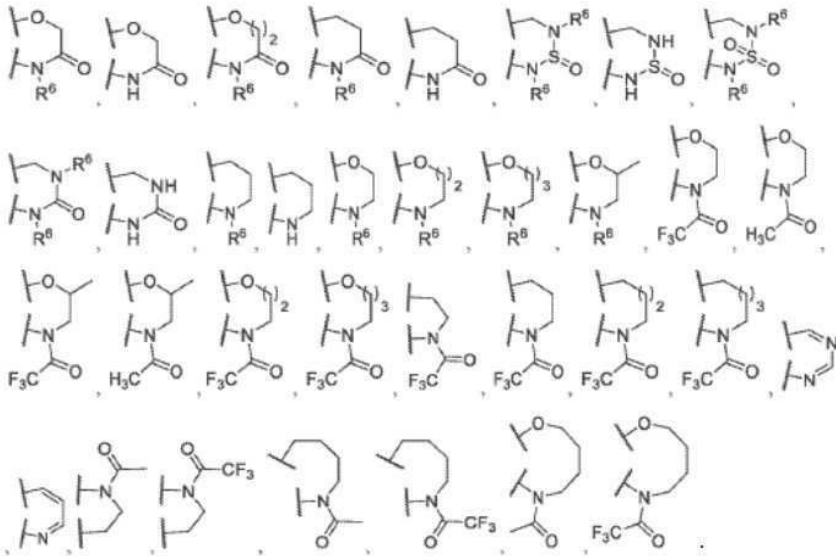


[0619] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{10} 은 비사이클릭 헤테로사이클로부터 선택된다.

[0620] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{10} 은 스피로사이클릭 헤테로사이클로부터 선택된다.

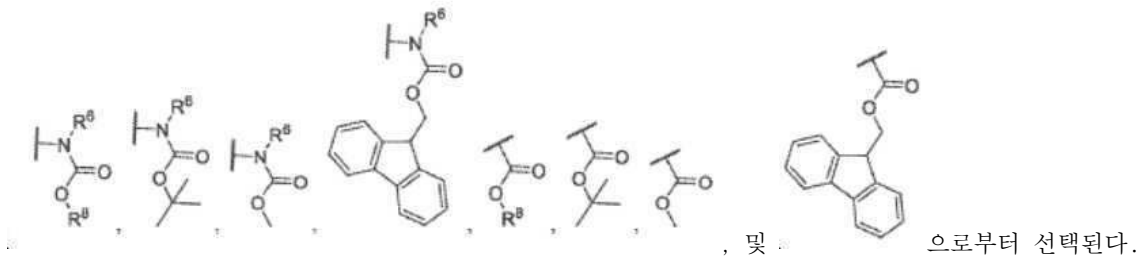
[0621] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{10} 은 $-NR^6-$ 헤테로사이클로부터 선택된다.

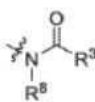
[0622] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{10} 은 및 로부터 선택된다.

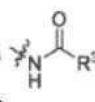


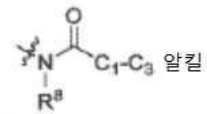
[0628]

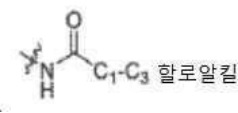
[0629] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R³⁰은

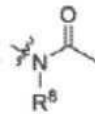


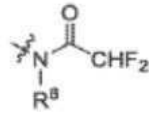
[0630] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은  으로부터 선택된다.

[0631] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은  으로부터 선택된다.

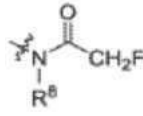
[0632] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은  이다.

[0633] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은  이다.

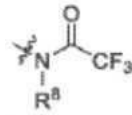
[0634] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은  이다.



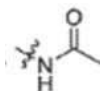
[0635] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은 이다.



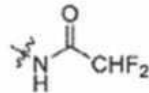
[0636] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은 이다.



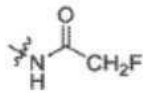
[0637] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은 이다.



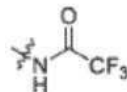
[0638] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은 이다.



[0639] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은 이다.



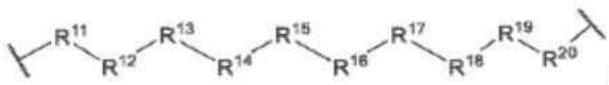
[0640] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은 이다.



[0641] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R²⁰⁰은 이다.

[0642] 링커

[0643] 비-제한적 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A 및 링커^B는 다음으로부터 독립적으로 선택되고:



[0644]

[0645] 여기서:

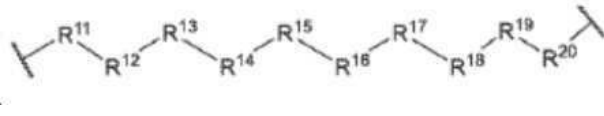
[0646] R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, 및 R²⁰은 각각의 발생 시 독립적으로 결합, 알킬, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO₂-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-, -O-, -S-, -NR⁶-, -C(R²¹R²¹)-, -P(O)(R³)O-, -P(O)(R³)-, 천연 또는 비천연 아미노산의 2가 잔기, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 및 헤테로사이클, 헤테로아릴, -CH₂CH₂-[O-(CH₂)₂]_n-O-, CH₂CH₂-[O-(CH₂)₂]_n-NR⁶-, -CH₂CH₂-[O-(CH₂)₂]_n-, -[(CH₂)₂-O]_n-, -[O-(CH₂)₂]_n-, -[O-CH(CH₃)C(O)]_n-, -[C(O)-CH(CH₃)-O]_n-, -[O-CH₂C(O)]_n-, -[C(O)-CH₂-O]_n-, 지방산의 2가 잔기, 불포화되거나 포화된 모노- 또는 디-카복실산의 2가 잔기로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 이들 각각은 R²¹로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환되고;

[0647] n은 각각의 예에서 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10으로부터 독립적으로 선택되고;

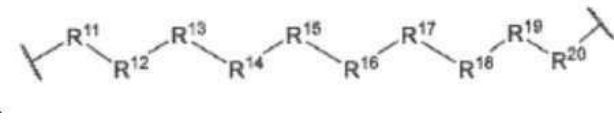
[0648] R²¹은 각각의 발생 시 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, F, Cl, Br, I, 하이드록실, 알콕시, 아지드, 아미노, 시아노, -NR^{6,7}, -NR⁸SO₂R³, -NR⁸S(O)R³, 할로알킬, 헤테로알킬, 및, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0649] 나머지 변수는 본원에 정의된 바와 같다.

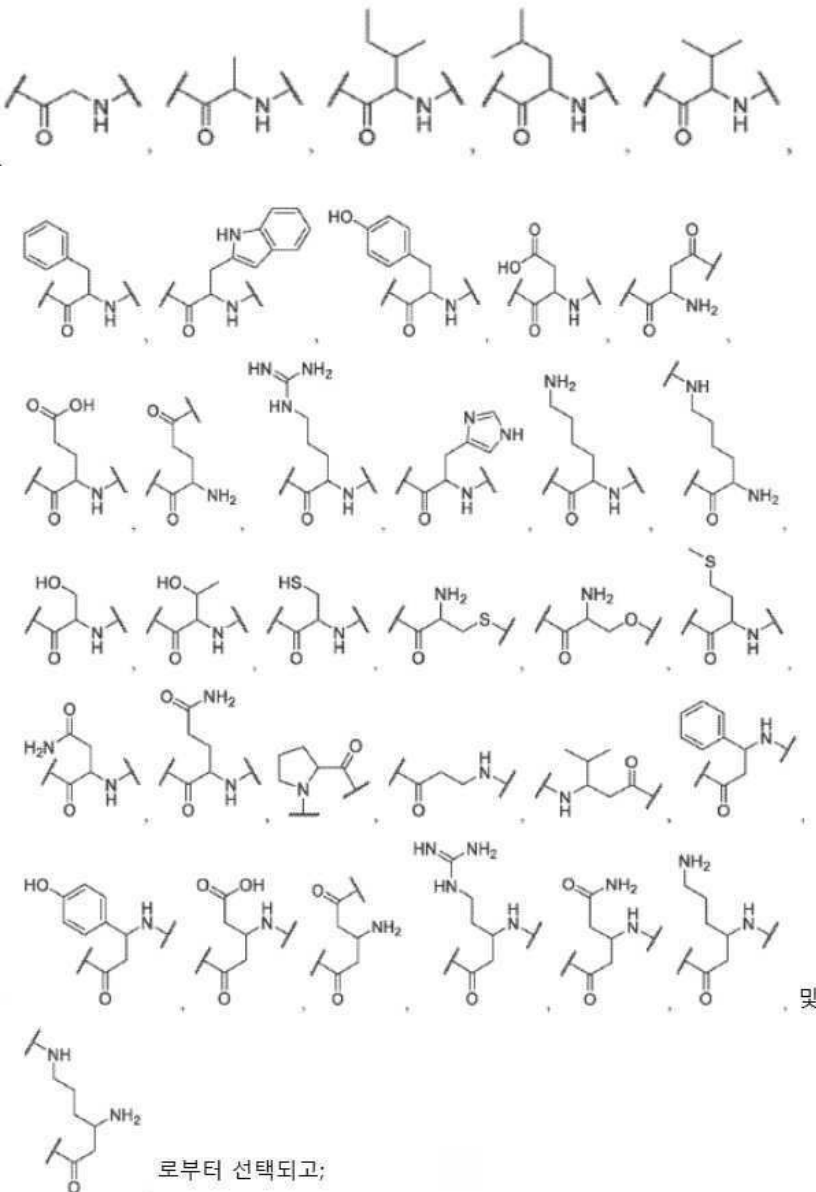
[0650] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 결합이고 링커^B는



[0651] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 결합이고 링커^A는

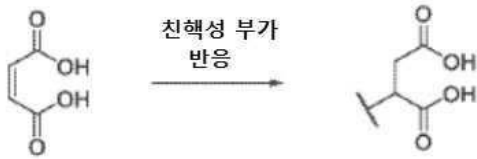


[0652] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 아미노산의 2가 잔기는



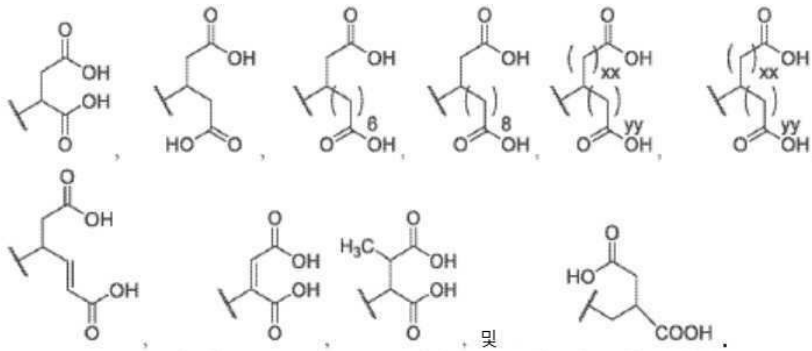
[0653] 여기서 아미노산은 어느 하나의 방향으로 배향되고 여기서 아미노산은 L- 또는 D-형 또는 이의 혼합물일 수 있다.

[0654] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 디카복실산의 2가 잔기는 친핵성 부가 반응(nucleophilic addition reaction)으로부터 생성된다:



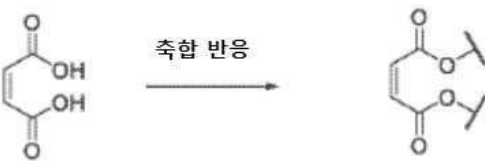
[0655]

[0656] 친핵성 부가 반응으로부터 생성된 디카복실산의 2가 잔기의 비-제한적 실시양태는 다음을 포함한다:



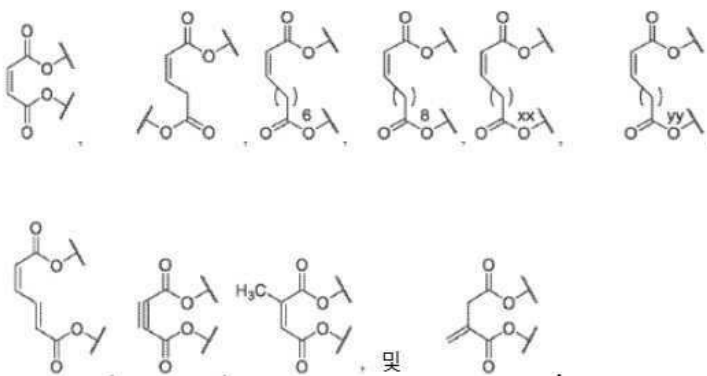
[0657]

[0658] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 디카복실산의 2가 잔기는 축합 반응으로부터 생성된다:



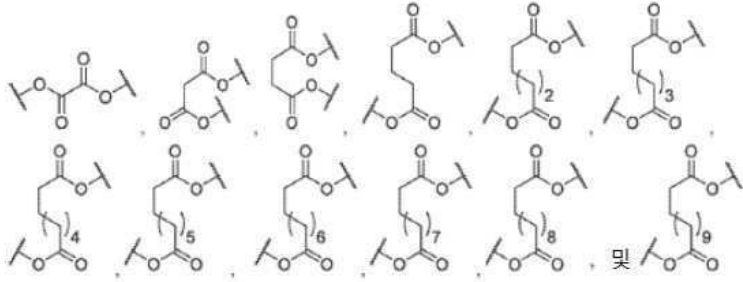
[0659]

[0660] 축합으로부터 생성된 디카복실산의 2가 잔기의 비-제한적 실시양태는 다음을 포함한다:

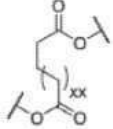


[0661]

[0662] 포화된 디카복실산의 2가 잔기의 비-제한적 실시양태는 다음을 포함한다:

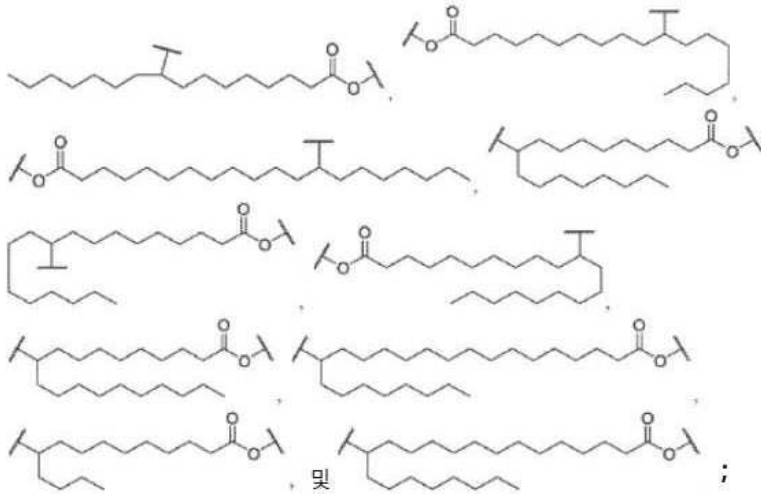


[0663]

[0664] 포화된 디카복실산의 2가 잔기의 비-제한적 실시양태는  를 포함한다.

[0665] 포화된 모노카복실산의 2가 잔기의 비-제한적 실시양태는 부티르산 (-OC(O)(CH₂)₂CH₂-), 카프로산 (-OC(O)(CH₂)₄CH₂-), 카프릴산 (-OC(O)(CH₂)₅CH₂-), 카프르산 (-OC(O)(CH₂)₈CH₂-), 라우르산 (-OC(O)(CH₂)₁₀CH₂-), 미리스트산 (-OC(O)(CH₂)₁₂CH₂-), 펜타데칸산 (-OC(O)(CH₂)₁₃CH₂-), 팔미트산 (-OC(O)(CH₂)₁₄CH₂-), 스테아르산 (-OC(O)(CH₂)₁₆CH₂-), 베헨산 (-OC(O)(CH₂)₂₀CH₂-), 및 리그노세르산 (-OC(O)(CH₂)₂₂CH₂-)으로부터 선택되고;

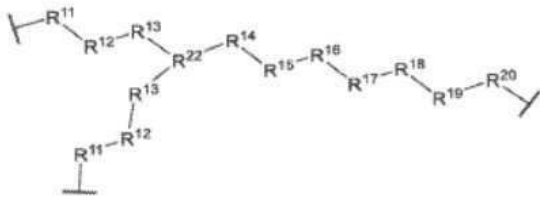
[0666] 지방산의 2가 잔기의 비-제한적인 실시양태는 다음의 리놀산, 팔미톨산, 박센산, 파울린산, 올레산, 엘라이드산, 곤도산, 가돌레산, 노르본산, 미리스톨산, 및 에루크산으로부터 선택된 잔기를 포함하고:



[0667]

[0668] 지방산의 2가 잔기의 비-제한적인 실시양태는 리놀레산 (-C(O)(CH₂)₇(CH)₂CH₂(CH)₂(CH₂)₄CH₂-), 도코사헥사엔산 (-C(O)(CH₂)₂(CHCHCH₂)₆CH₂-), 에이코사헥타엔산 (-C(O)(CH₂)₃(CHCHCH₂)₅CH₂-), 알파-리놀렌산 (-C(O)(CH₂)₇(CHCHCH₂)₃CH₂-), 스테아리돈산 (-C(O)(CH₂)₄(CHCHCH₂)₄CH₂-), γ-리놀렌산 (-C(O)(CH₂)₄(CHCHCH₂)₃(CH₂)₃CH₂-), 아라키돈산 (-C(O)(CH₂)₃(CHCHCH₂)₄(CH₂)₄CH₂-), 도코사테트라엔산 (-C(O)(CH₂)₅(CHCHCH₂)₄(CH₂)₄CH₂-), 팔미톨산 (-C(O)(CH₂)₇CHCH(CH₂)₅CH₂-), 박센산 (-C(O)(CH₂)₉CHCH(CH₂)₅CH₂-), 파울린산 (-C(O)(CH₂)₁₁CHCH(CH₂)₅CH₂-), 올레산 (-C(O)(CH₂)₇CHCH(CH₂)₇CH₂-), 엘라이드산 (-C(O)(CH₂)₇CHCH(CH₂)₇CH₂-), 곤도산 (-C(O)(CH₂)₉CHCH(CH₂)₇CH₂-), 가돌레산 (-C(O)(CH₂)₇CHCH(CH₂)₉CH₂-), 네르본산 (-C(O)(CH₂)₁₃CHCH(CH₂)₃CH₂-), 매드산 (-C(O)(CH₂)₃(CHCHCH₂)₃(CH₂)₆CH₂-), 미리스톨레산 (-C(O)(CH₂)₇CHCH(CH₂)₃CH₂-), 및 에루크산 (-C(O)(CH₂)₁₁CHCH(CH₂)₇CH₂-)으로부터 선택된다.

[0669] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택되고:



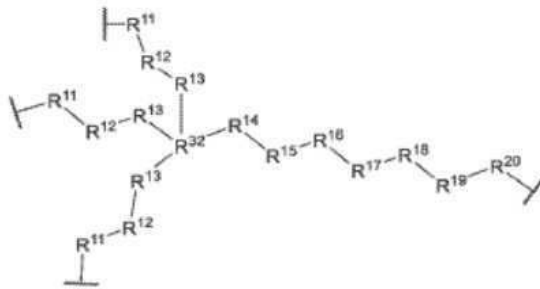
[0670] ;

[0671] 여기서:

[0672] R²²는 각각의 발생 시 독립적으로 알킬, -C(O)N-, -NC(O)-, -N-, -C(R²¹)-, -P(O)O-, -P(O)-, -P(O)(NR⁶R⁷)N-, 알케닐, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이들 각각은 R²¹로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환되고;

[0673] 나머지 잔기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0674] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택되고:



[0675] ;

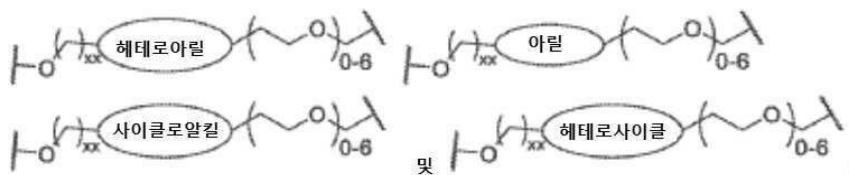
[0676] 여기서:

[0677] R³²는 각각의 발생 시 알킬, N⁺X⁻, -C-, 알케닐, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 R²¹로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환되고;

[0678] X-는 음이온성 그룹, 예를 들면, Br- 또는 Cl⁻이고;

[0679] 모든 다른 변수는 본원에 정의된 바와 같다.

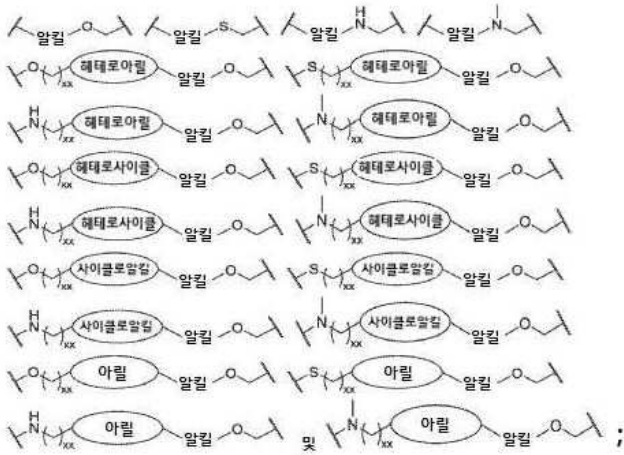
[0680] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택되고:



[0681] ;

[0682] 여기서, 각각의 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 및 아릴은 원자가에 의해 허용되는 것으로서 1, 2, 3, 또는 4개의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 및, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 사이클로알킬의 임의의 조합으로 임의 치환될 수 있다.

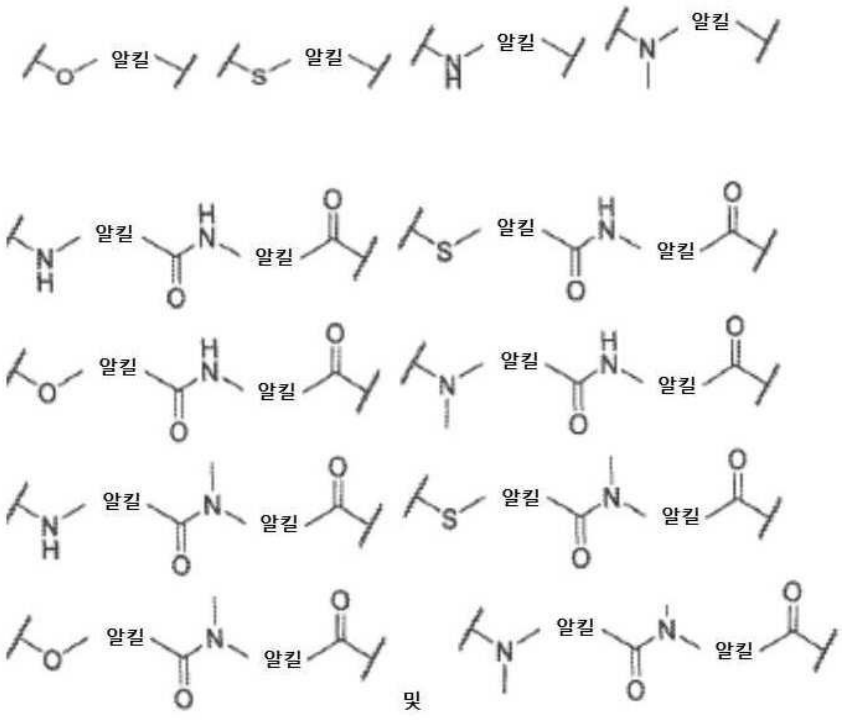
[0683] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택되고:



[0684]

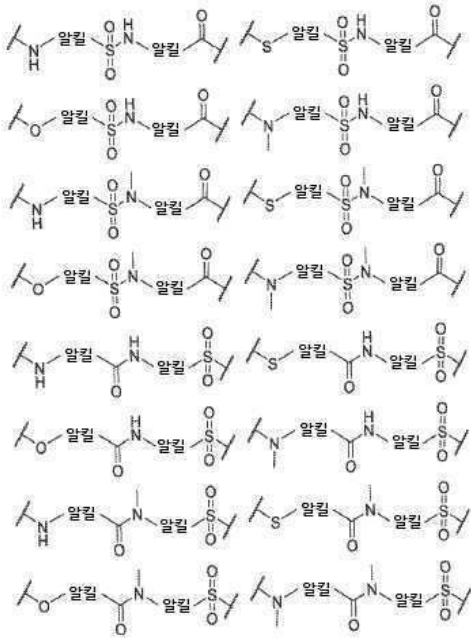
[0685] 여기서 각각의 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬은 원자수에 의해 허용되는 것으로서 1, 2, 3, 또는 4개의 할로젠, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 사이클로알킬의 임의의 조합으로 임의 치환될 수 있다.

[0686] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:

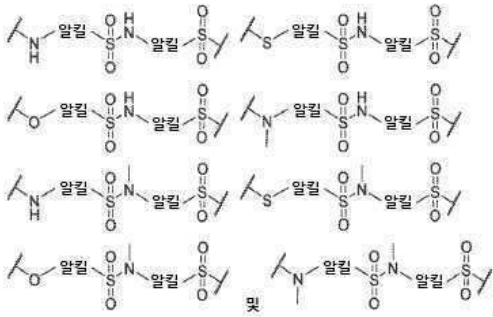


[0687]

[0688] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:

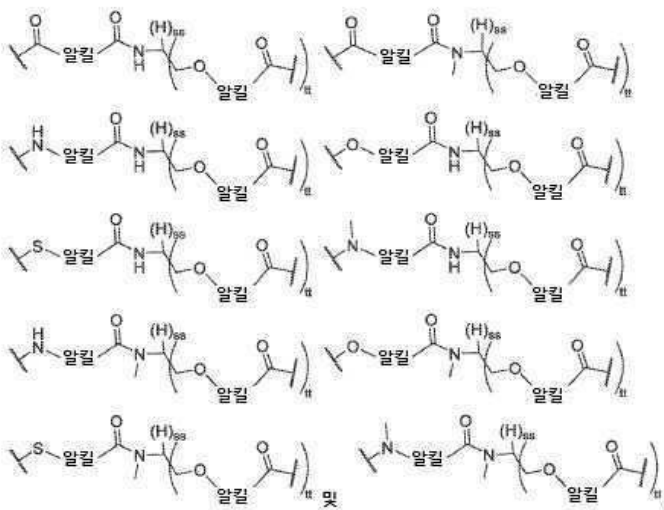


[0689]



[0690]

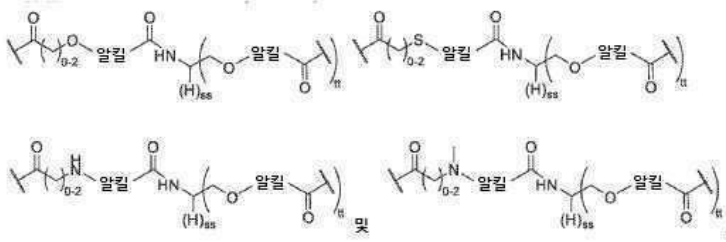
[0691] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B, 링커^C, 또는 링커^D는 다음으로부터 선택되고:



[0692]

[0693] 여기서, tt는 1, 2, 또는 3으로부터 독립적으로 선택되고 ss는 3 마이너스(minus) tt(3-tt)이다.

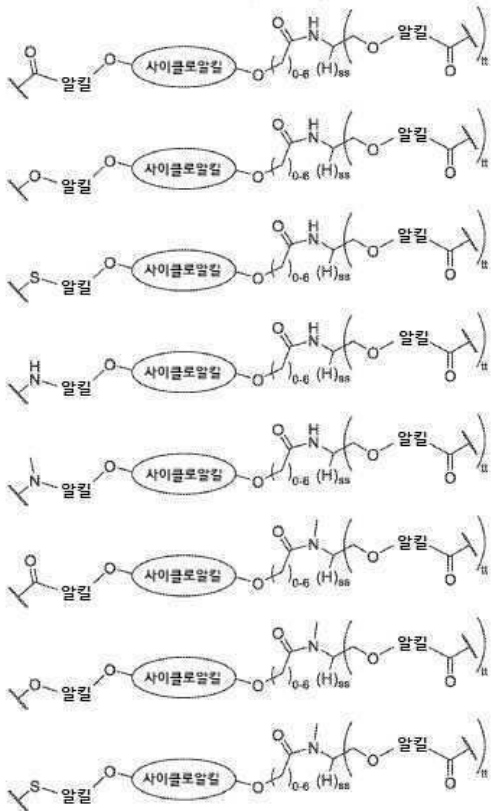
[0694] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B, 링커^C, 또는 링커^D는 다음으로부터 선택되고:



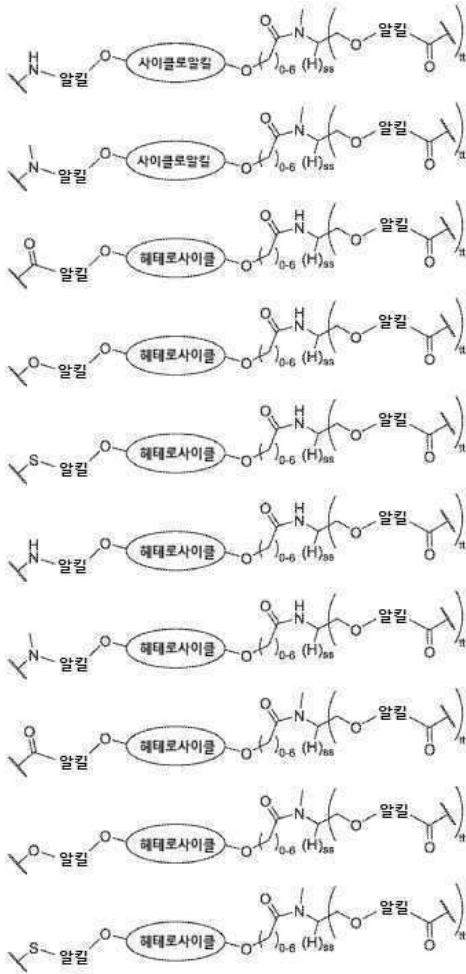
[0695]

[0696] 여기서, tt 및 ss는 본원에 정의된 바와 같다.

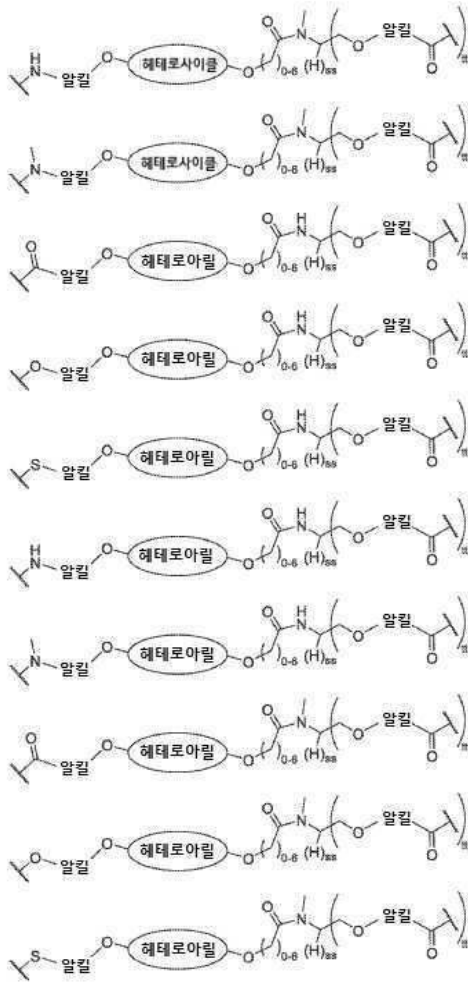
[0697] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B, 링커^C, 또는 링커^D는 다음으로부터 선택되고:



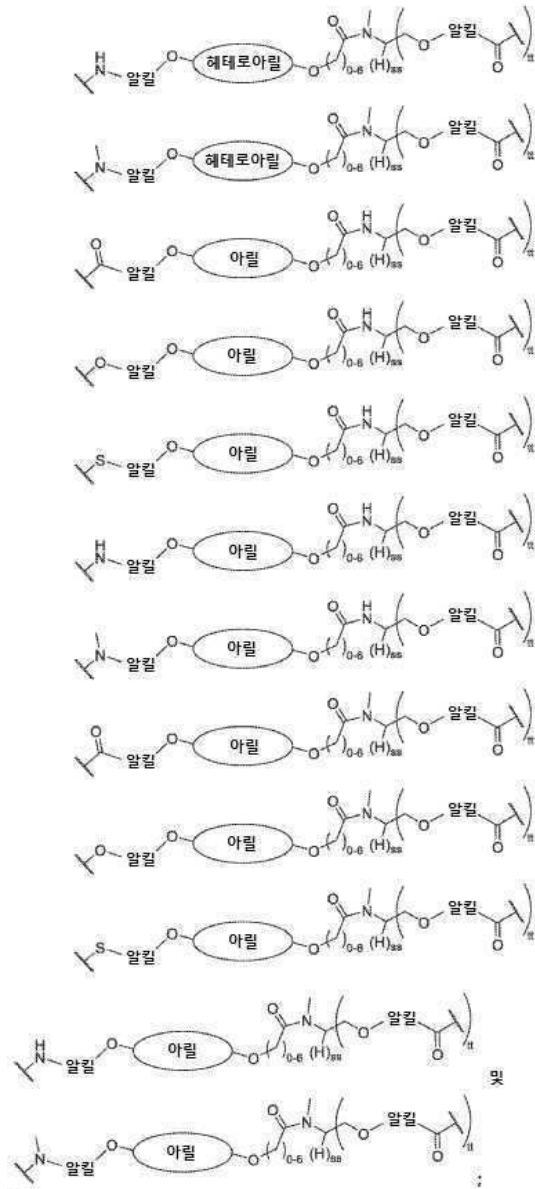
[0698]



[0699]



[0700]



[0701]

[0702]

[0703]

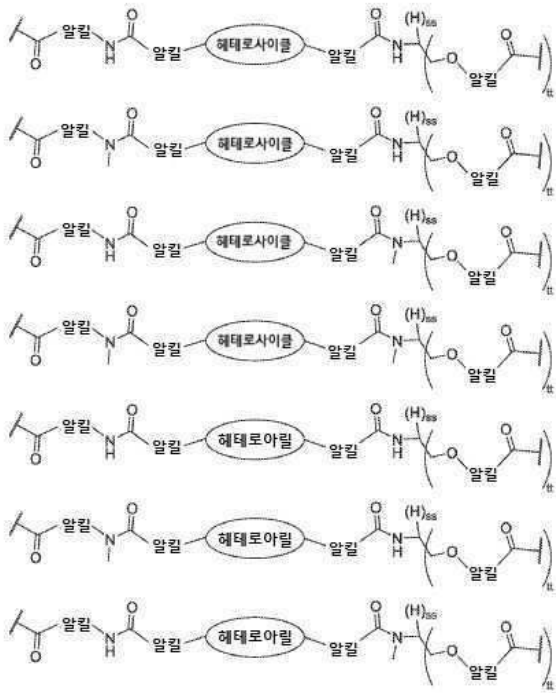
[0704]

여기서,

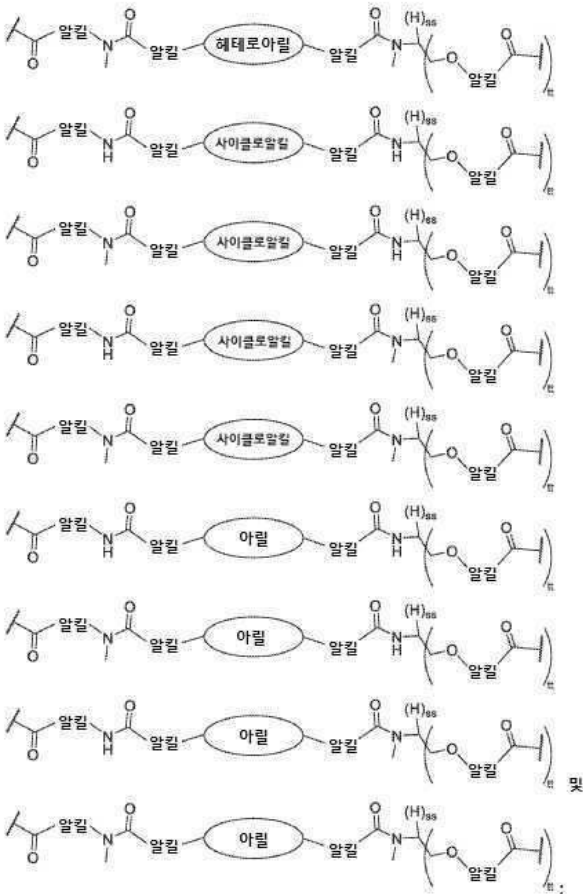
각각의 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬 및 아릴은, 원자가에 의해 허용되는 것으로서, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬의 1, 2, 3 또는 4개의 임의의 조합으로 임의 치환될 수 있고;

tt 및 ss는 본원에 정의된 바와 같다.

[0705] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B, 링커^C, 또는 링커^D는 다음으로부터 선택되고:



[0706]

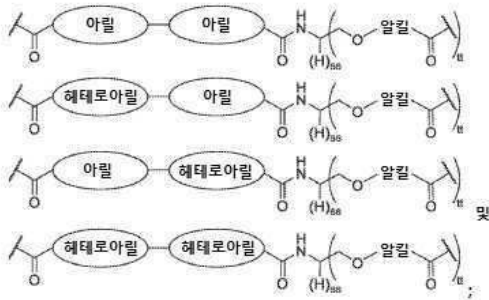


[0707]

[0708] 여기서 각각의 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 및 아릴은, 원자가에 의해 허용되는 것으로서, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 및, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 사이클로알킬의 1, 2, 3, 또는 4개의 임의의 조

합으로 임의 치환될 수 있고; tt 및 ss는 본원에 정의된 바와 같다.

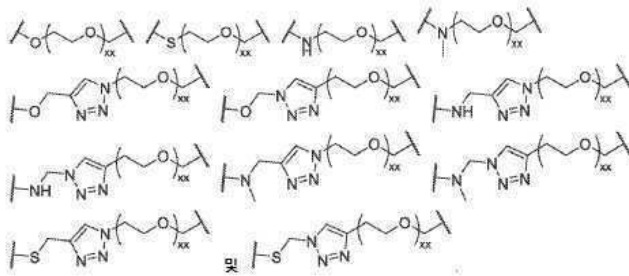
[0709] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B, 링커^C, 또는 링커^D는 다음으로부터 선택되고:



[0710]

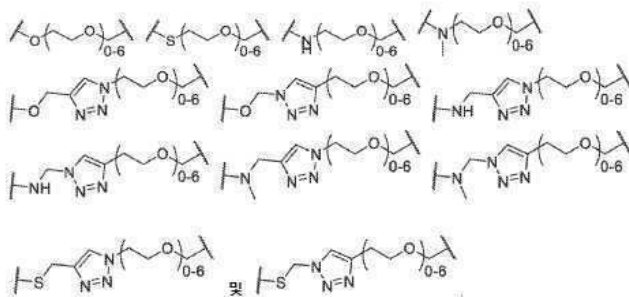
[0711] 여기서, 각각의 헤테로아릴, 및 아릴은, 원자가에 의해 허용되는 것으로서, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 사이클로알킬의 1, 2, 3, 또는 4개의 임의의 조합으로 임의 치환될 수 있고; tt 및 ss는 본원에 정의된 바와 같다.

[0712] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



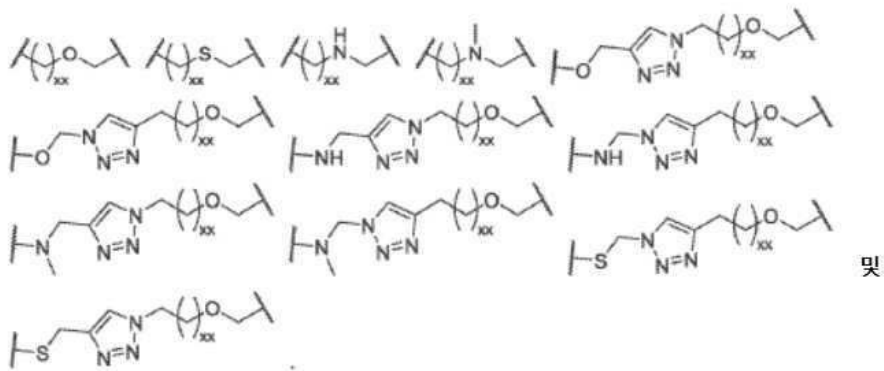
[0713]

[0714] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



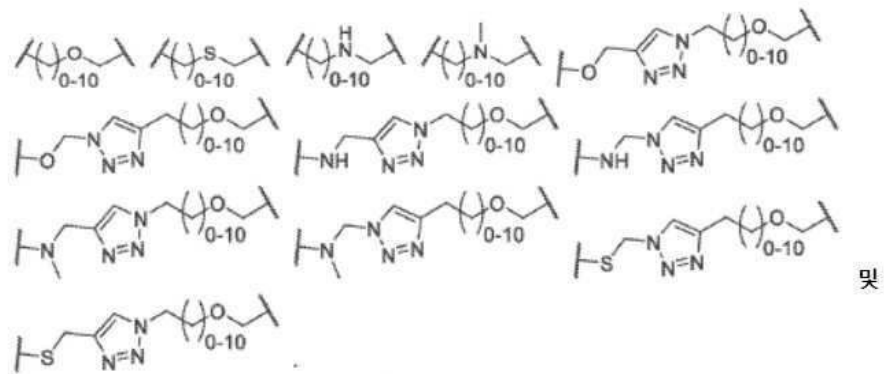
[0715]

[0716] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



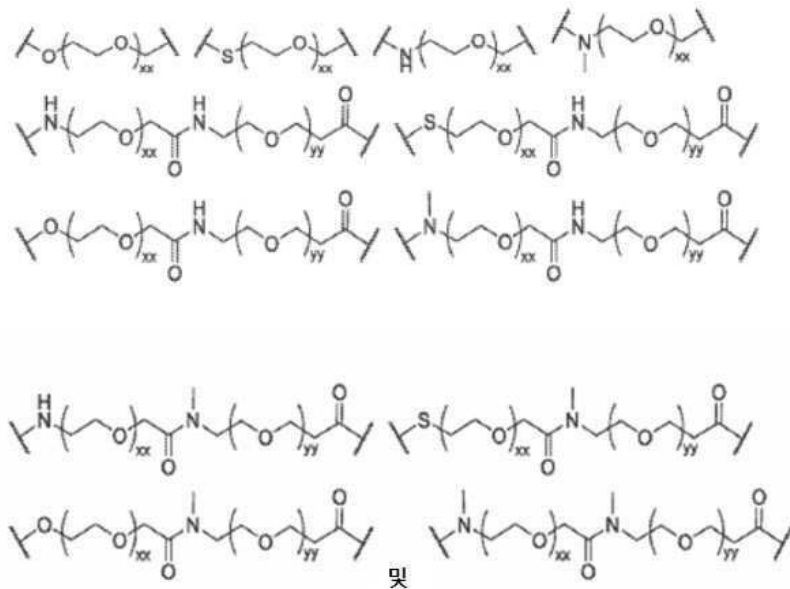
[0717]

[0718] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



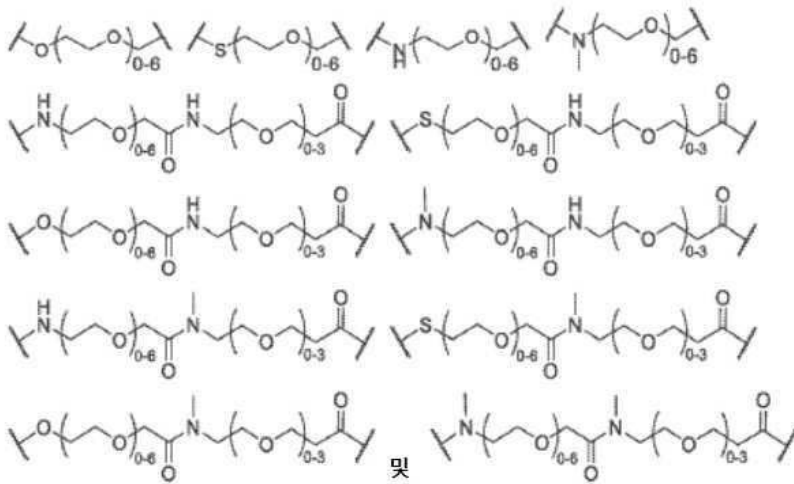
[0719]

[0720] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



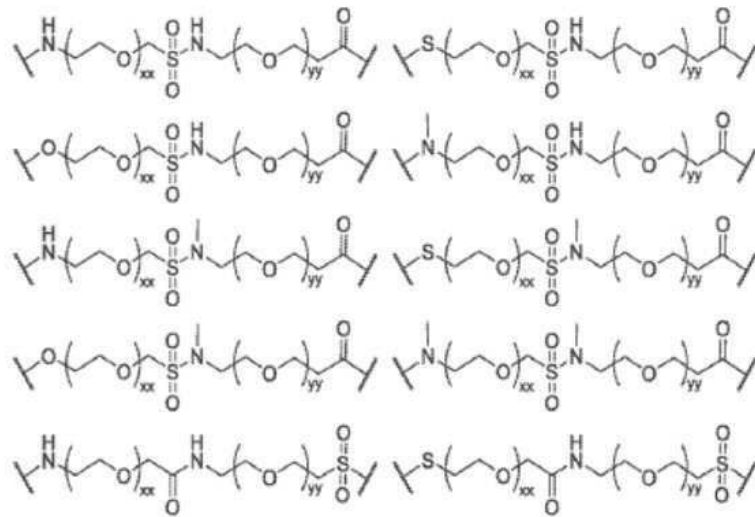
[0721]

[0722] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:

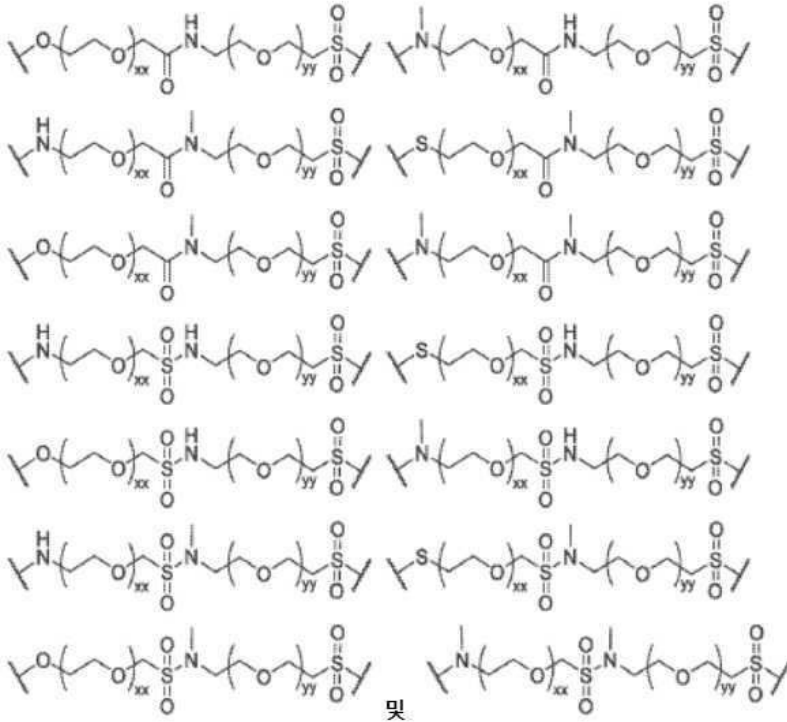


[0723]

[0724] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:

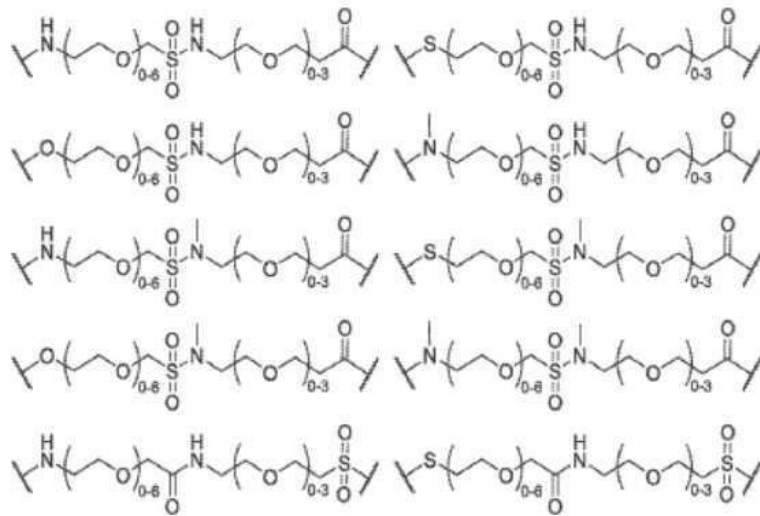


[0725]

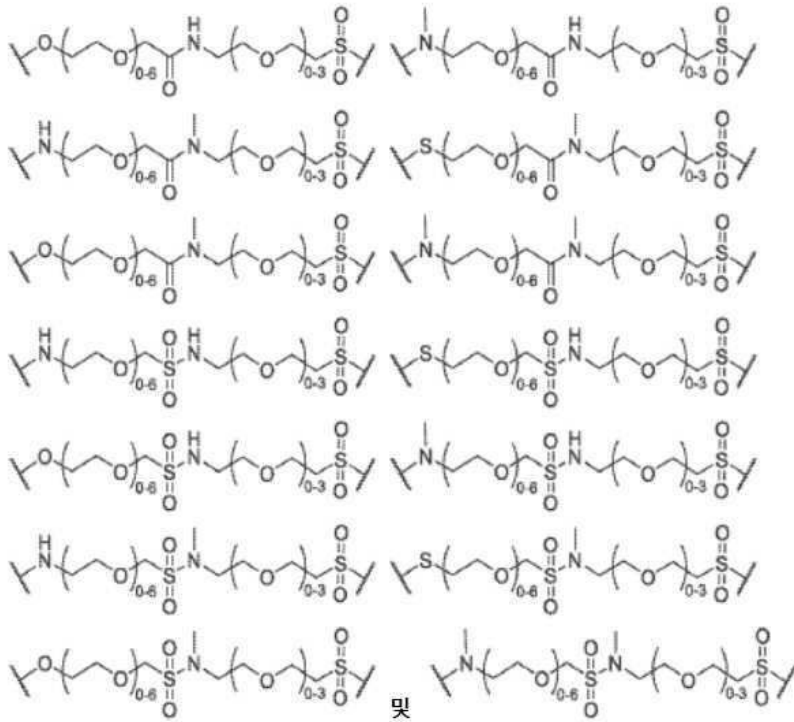


[0726]

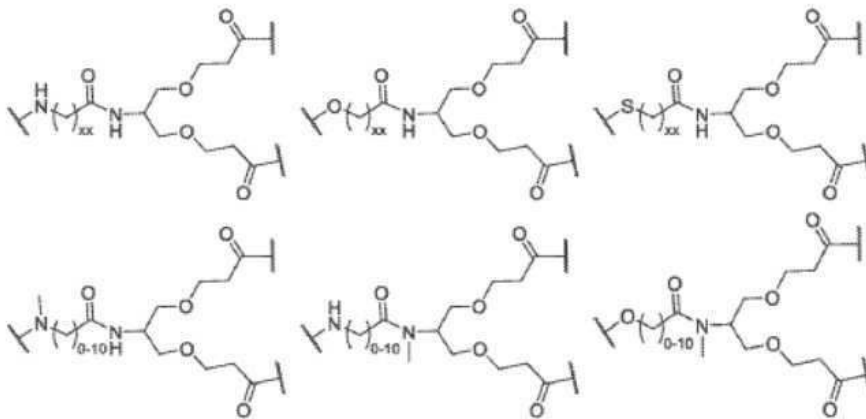
[0727] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



[0728]

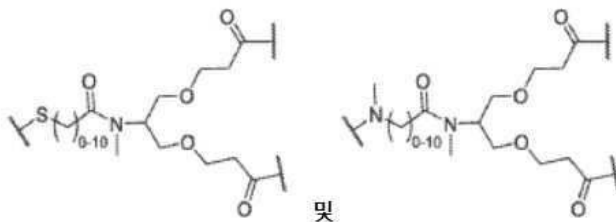


[0729]



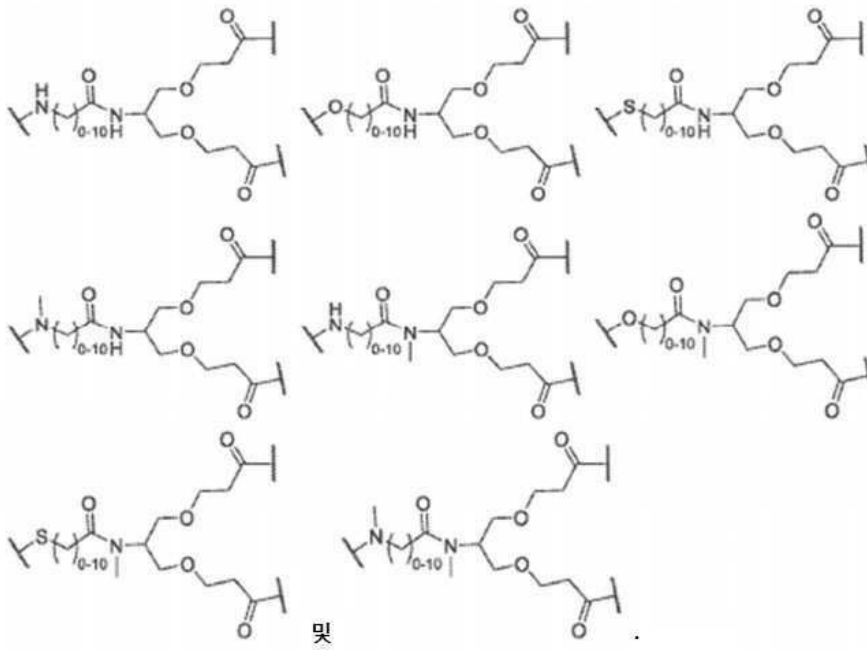
[0730]

[0731] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



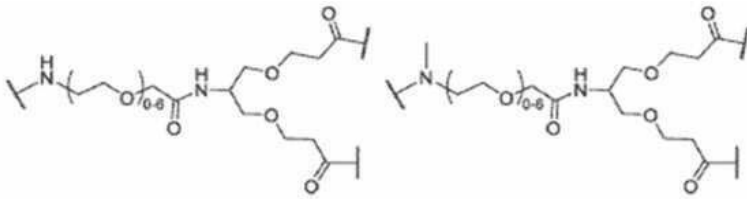
[0732]

[0733] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:

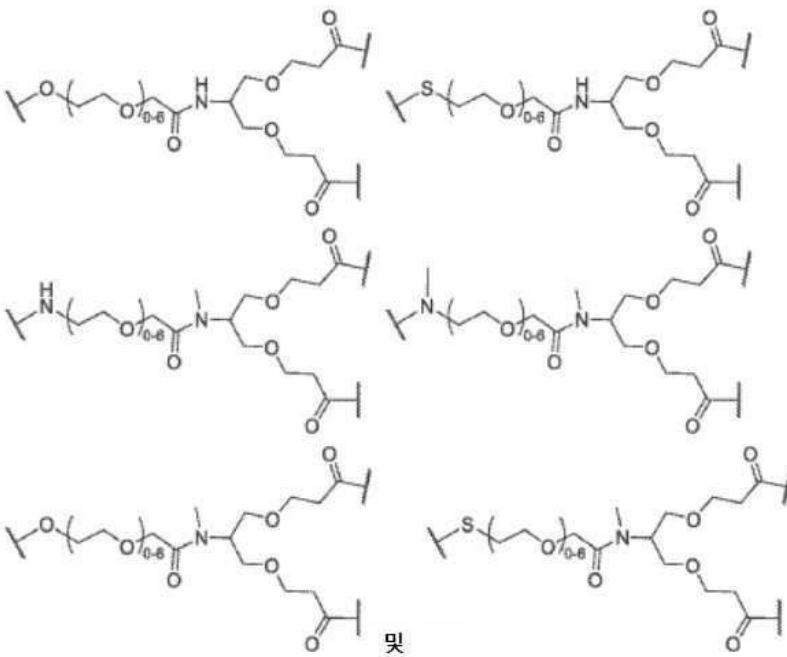


[0734]

[0735] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:

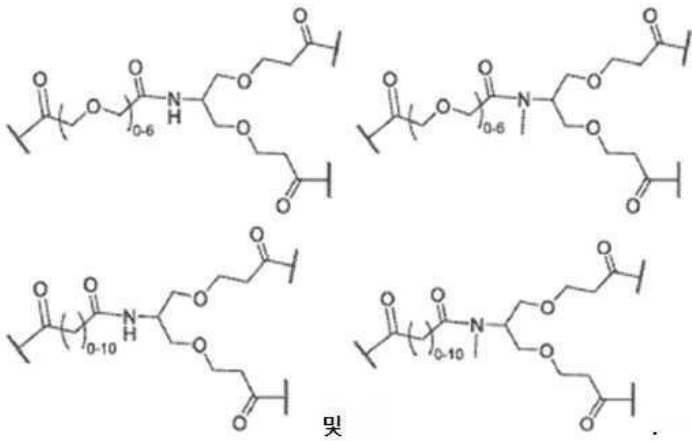


[0736]



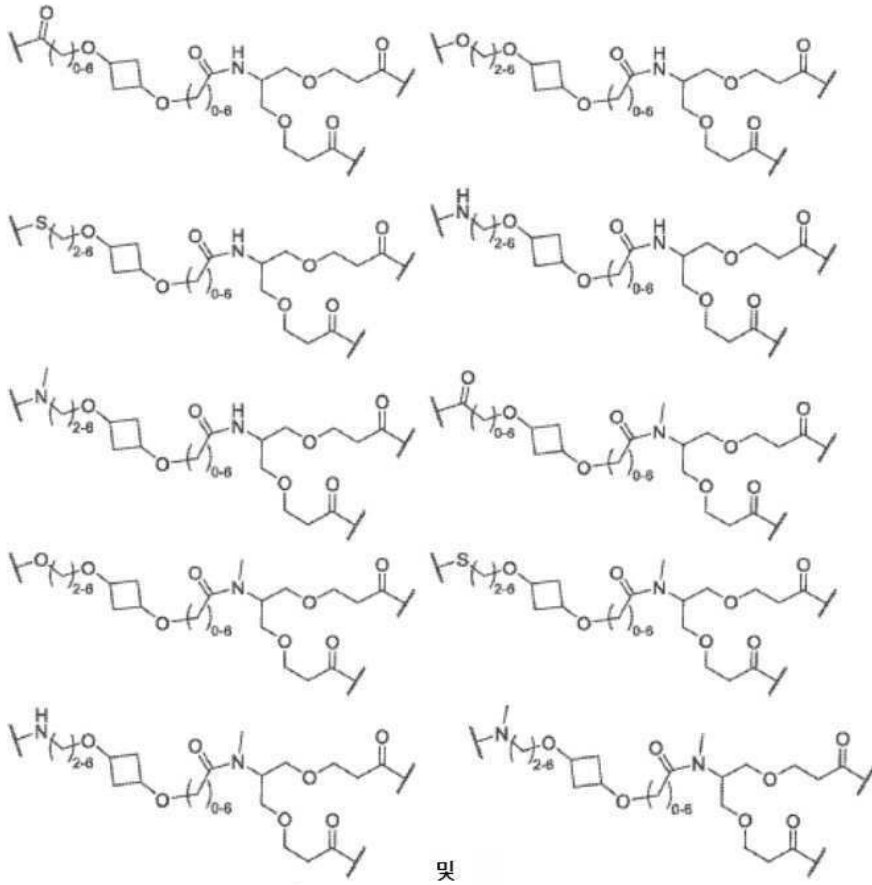
[0737]

[0738] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^c는 다음으로부터 선택된다:



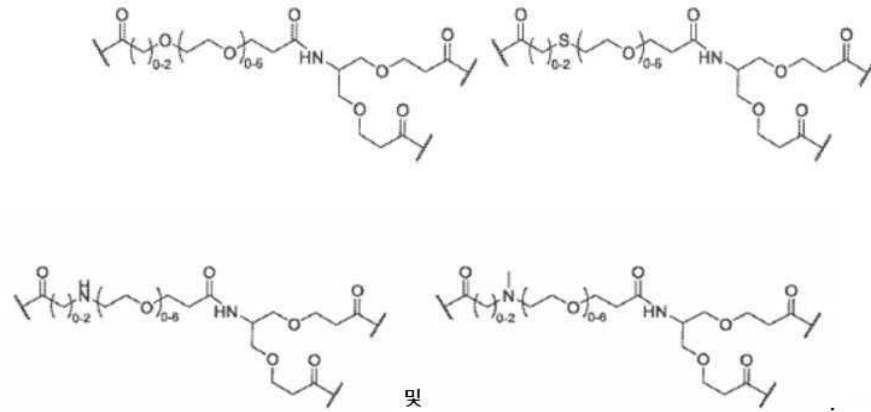
[0739]

[0740] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^c로부터 선택된다:



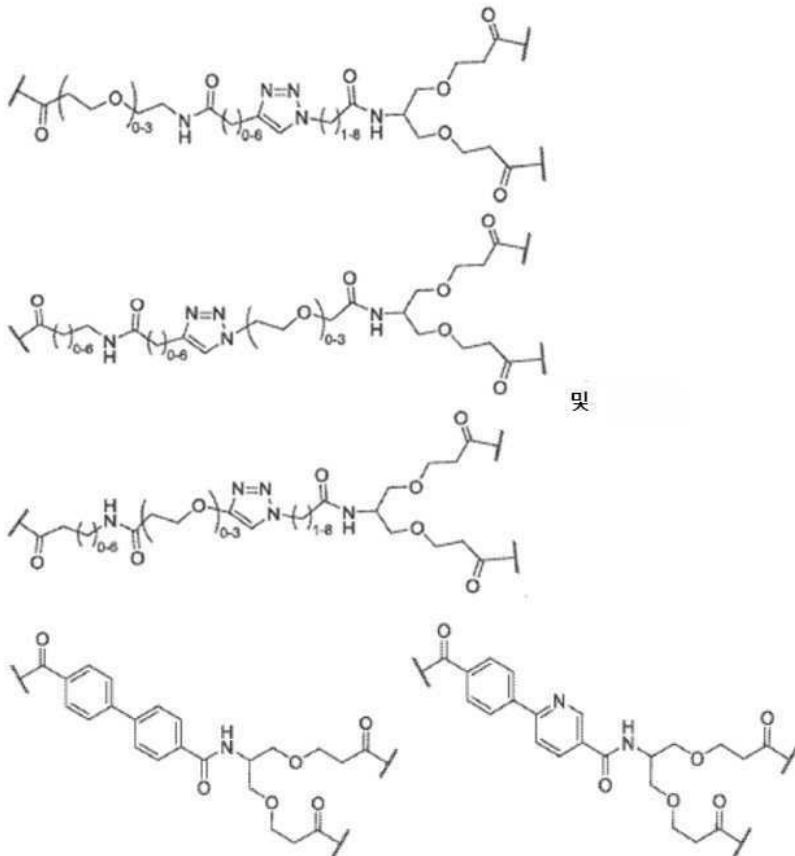
[0741]

[0742] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



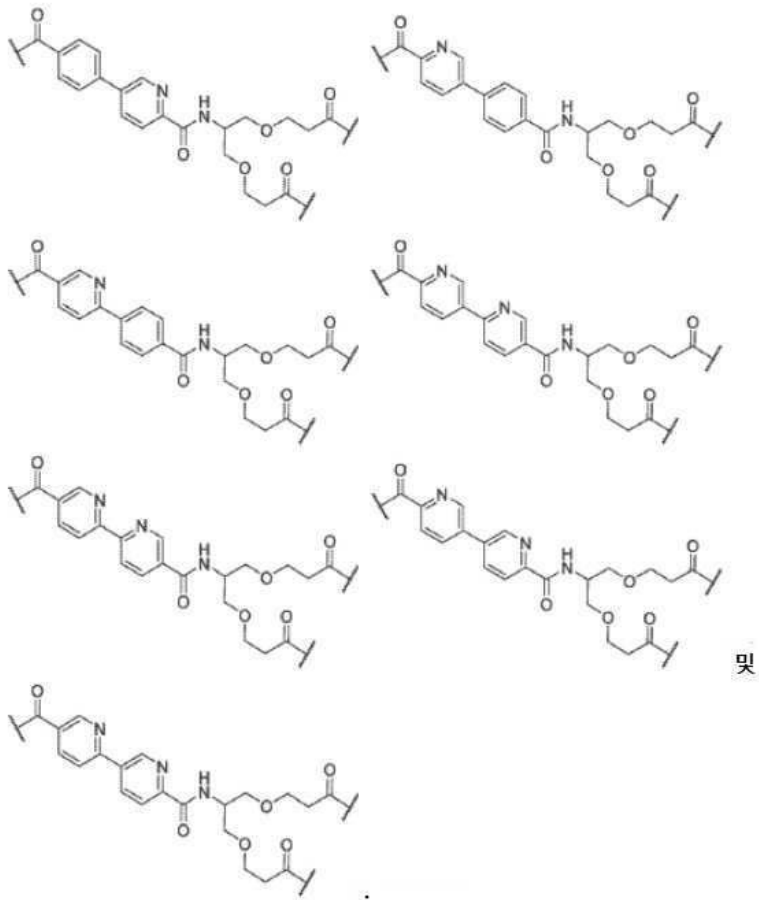
[0743]

[0744] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



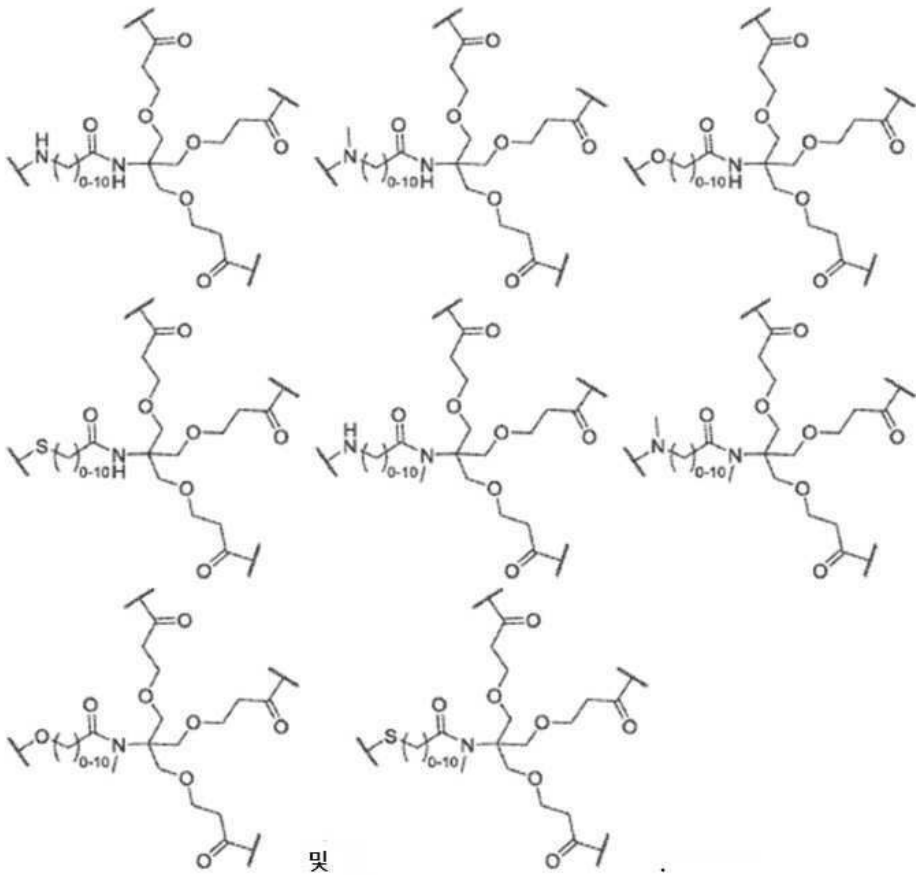
[0745]

[0746] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^c는 다음으로부터 선택된다:



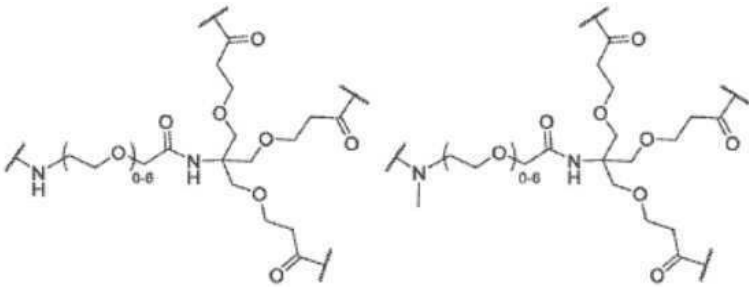
[0747]

[0748] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택된다:

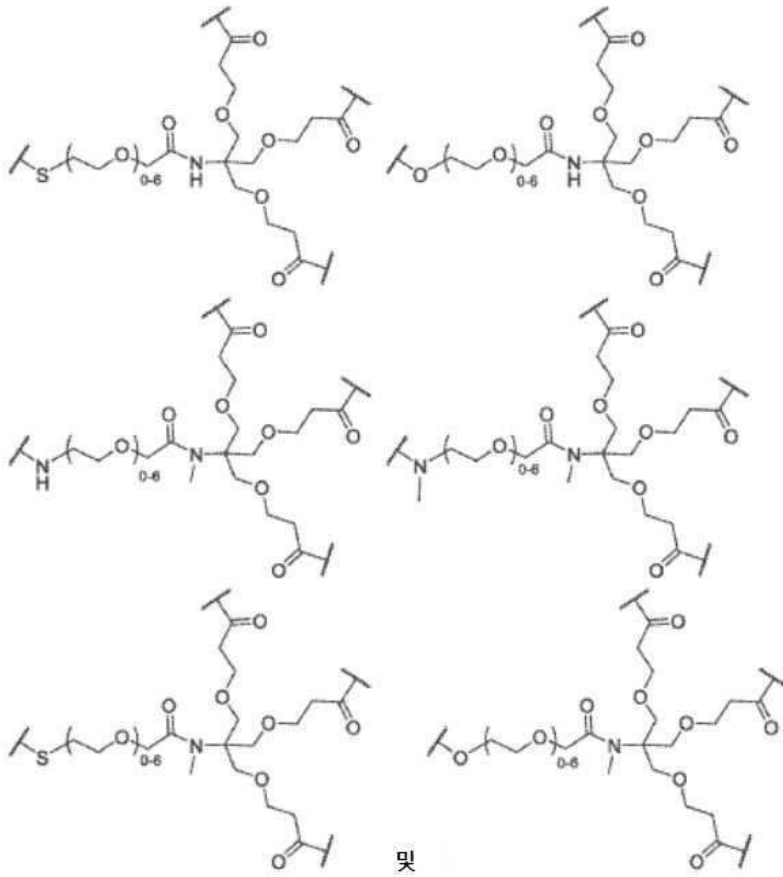


[0749]

[0750] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택된다:

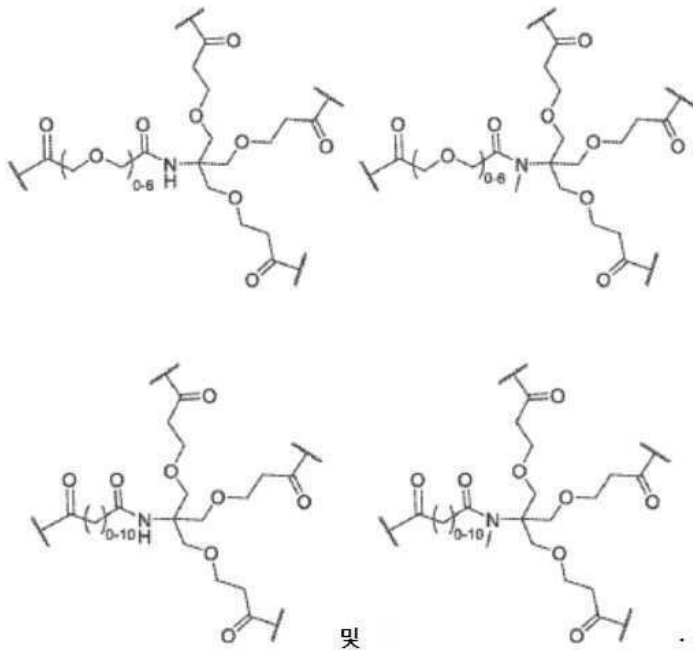


[0751]



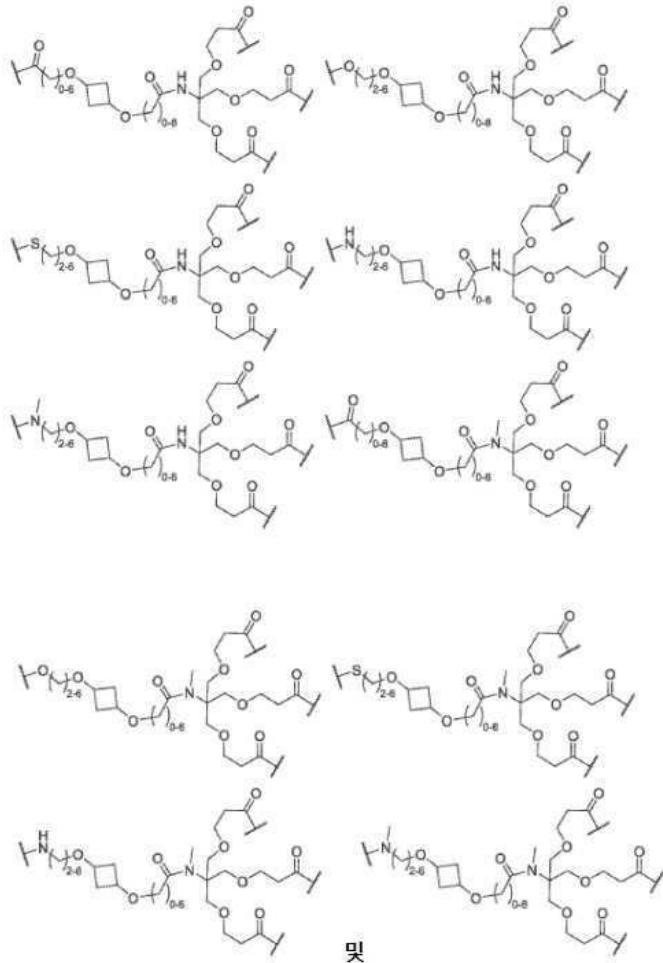
[0752]

[0753] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택된다



[0754]

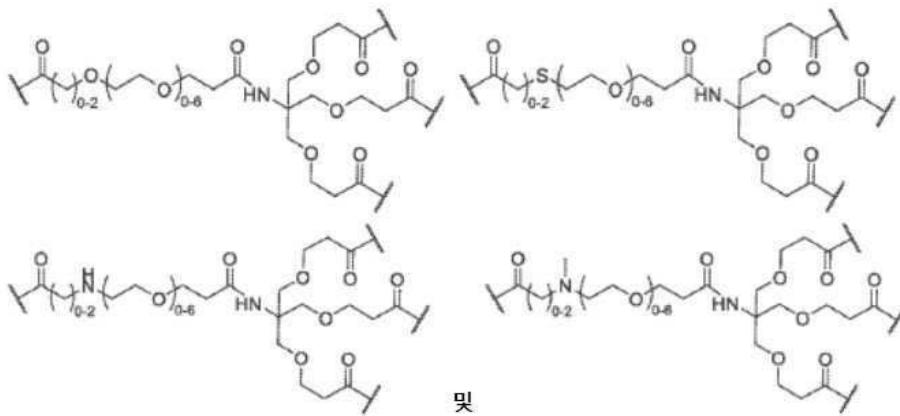
[0755] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택된다:



및

[0756]

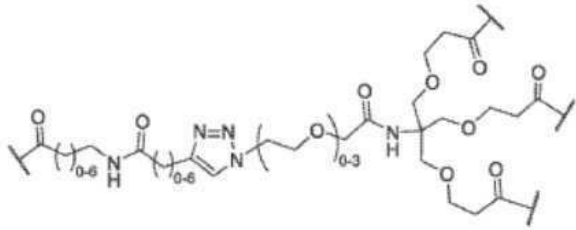
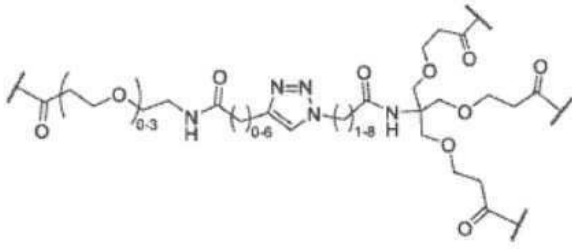
[0757] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택된다:



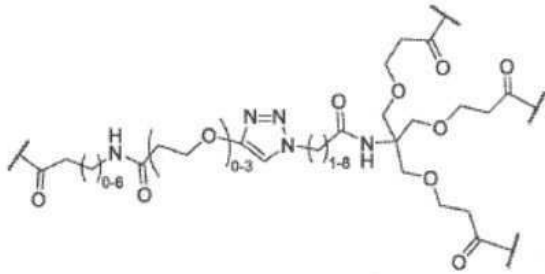
및

[0758]

[0759] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택된다:

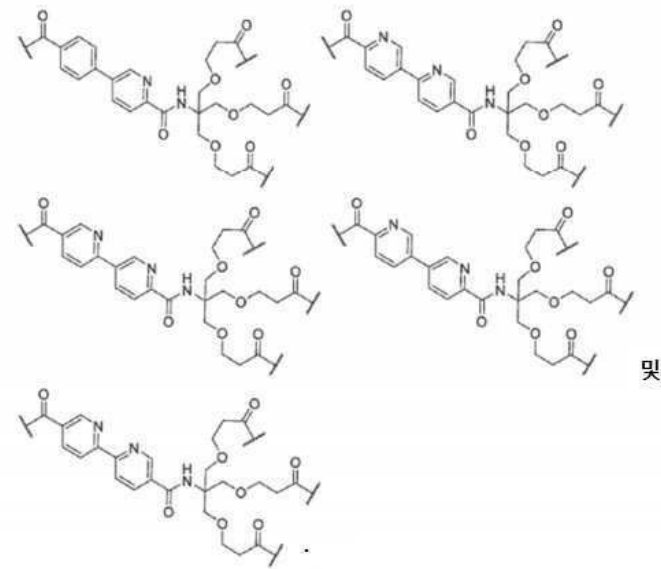
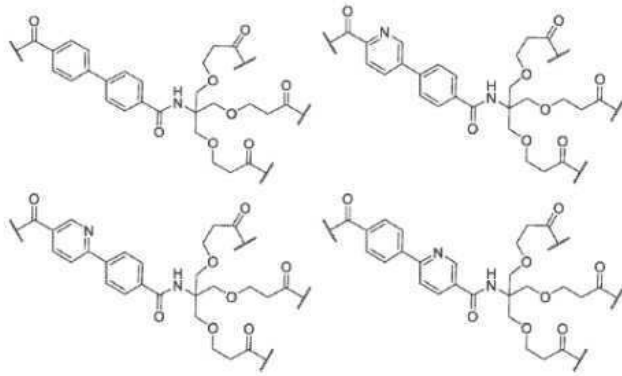


및



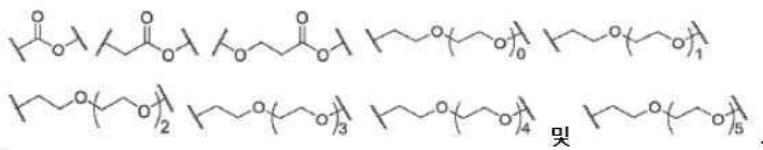
[0760]

[0761] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택된다:



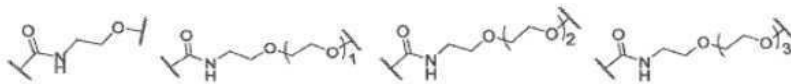
[0762]

[0763] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



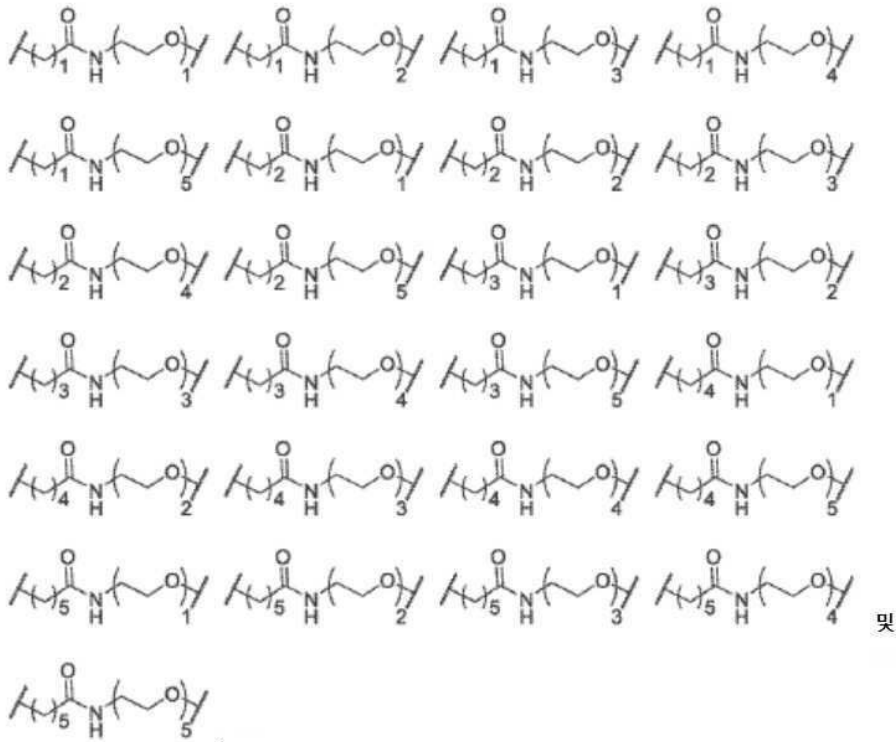
[0764]

[0765] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



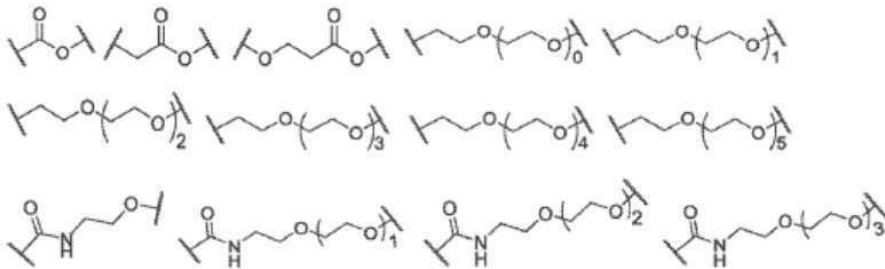
[0766]

[0767] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:

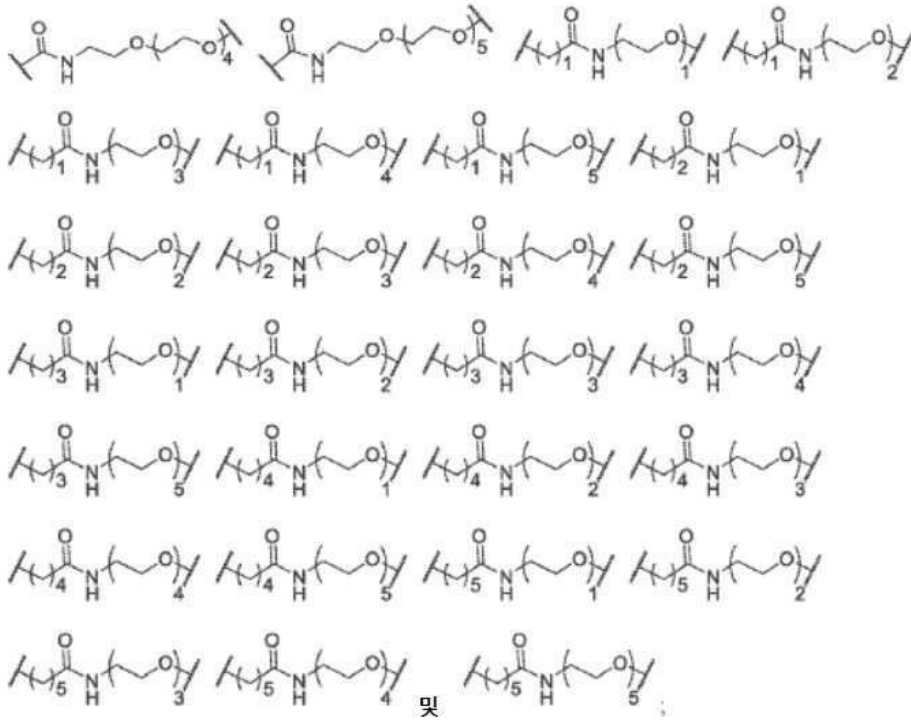


[0768]

[0769] 특정의 실시양태에서, 링커^A는 다음으로부터 선택되고:



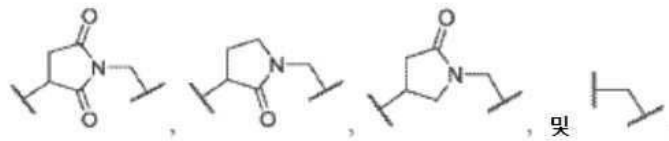
[0770]



[0771]

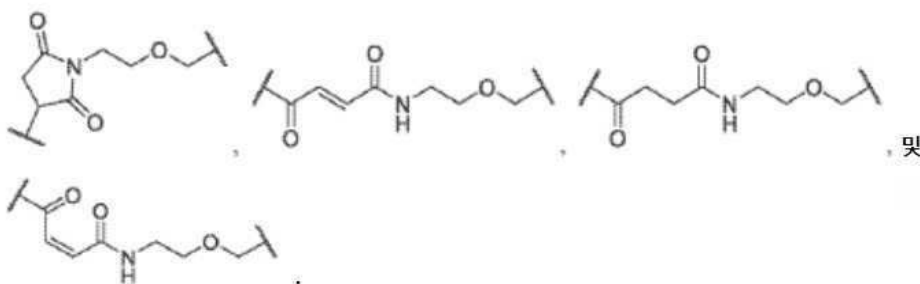
[0772] 여기서 각각은 R^{21} 로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의의 치환된다.

[0773] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



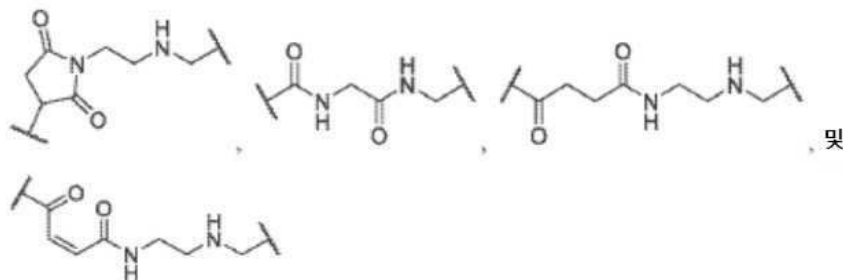
[0774]

[0775] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



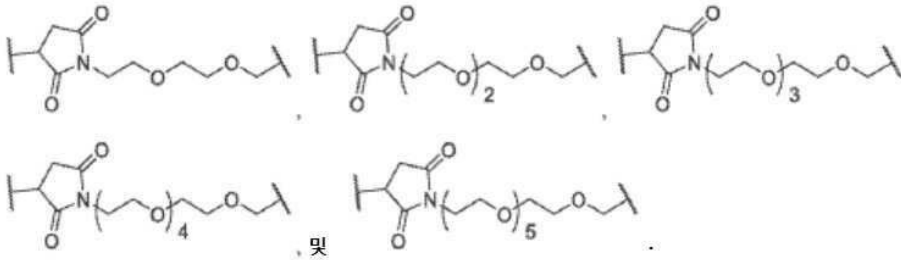
[0776]

[0777] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:

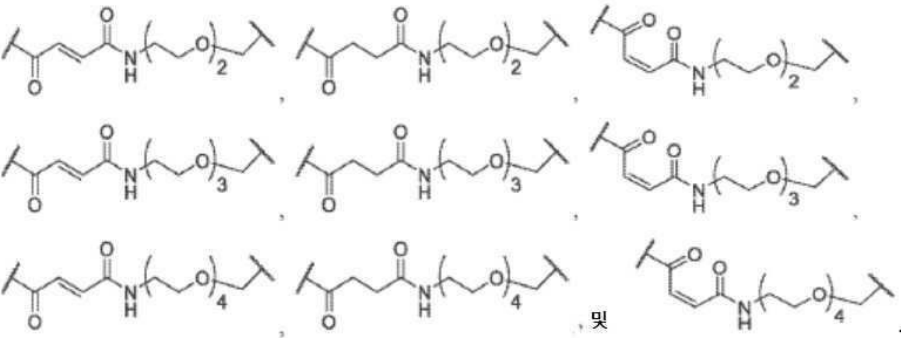


[0778]

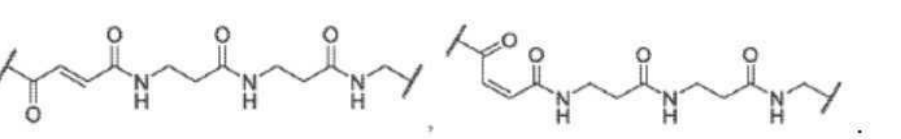
[0779] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



[0781] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:

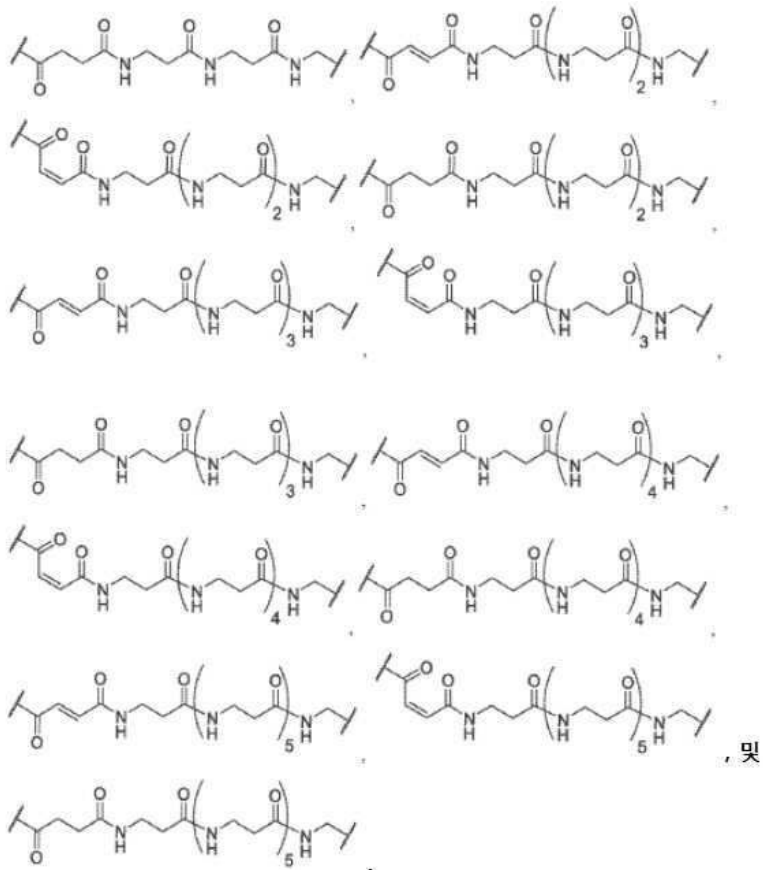


[0783] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



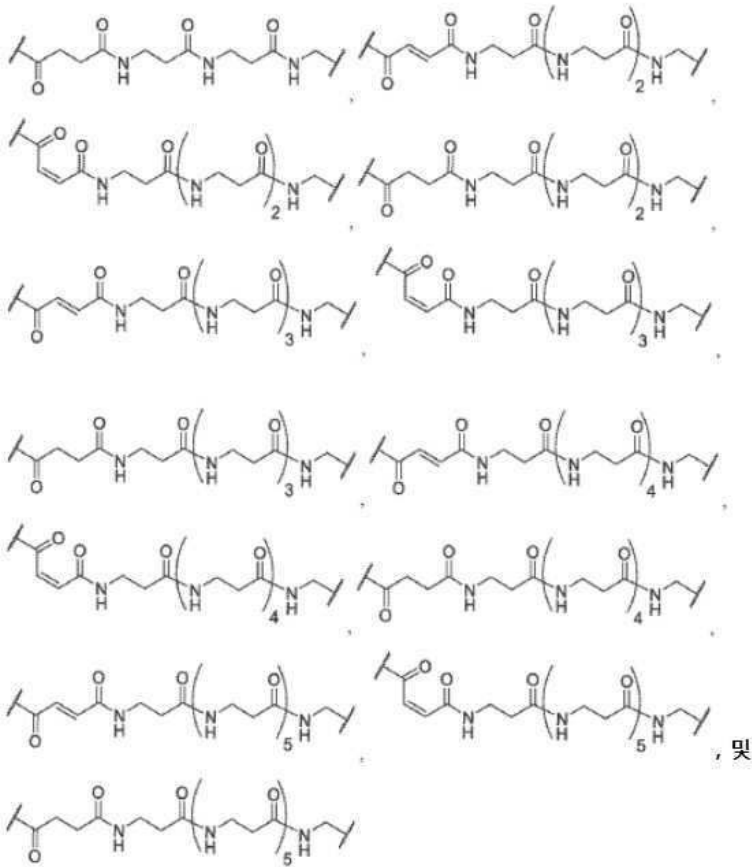
[0784]

[0785] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



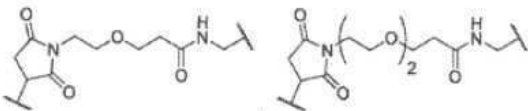
[0786]

[0787] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:

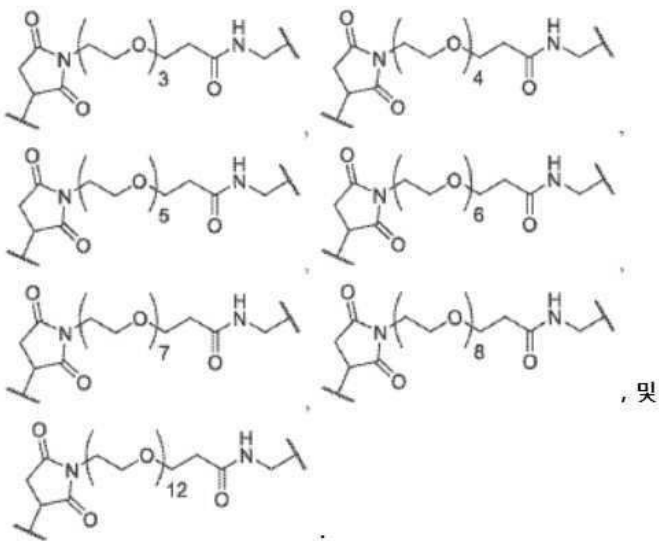


[0788]

[0789] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:

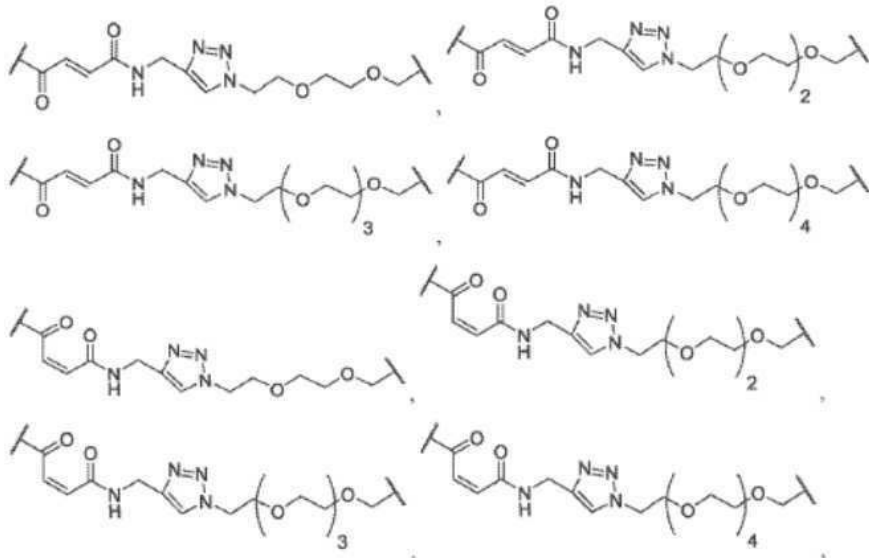


[0790]

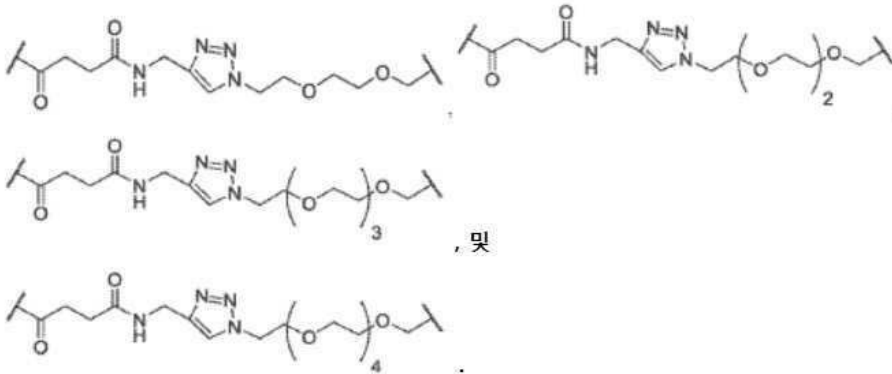


[0791]

[0792] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:

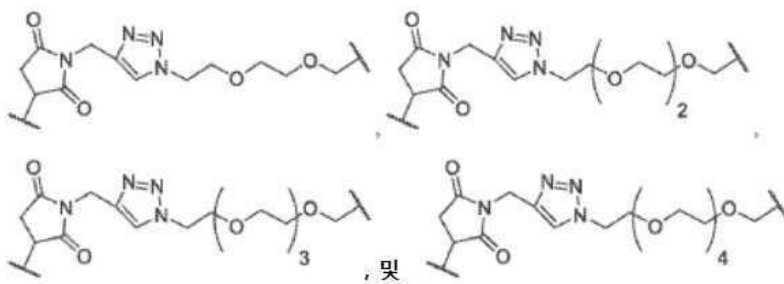


[0793]



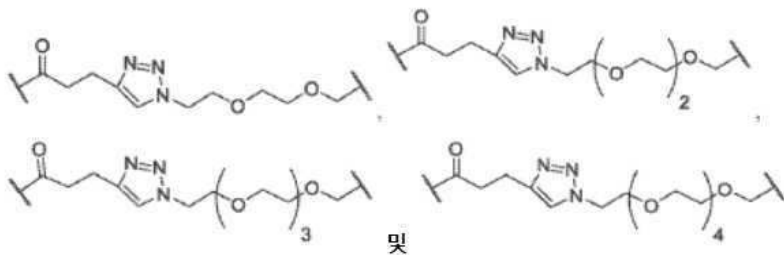
[0794]

[0795] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



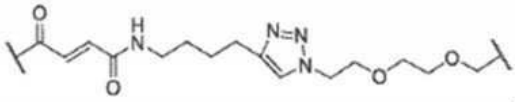
[0796]

[0797] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:

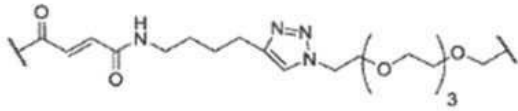
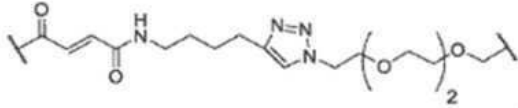


[0798]

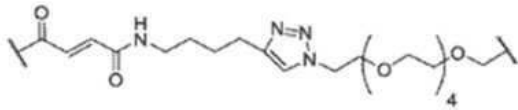
[0799] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



[0800]

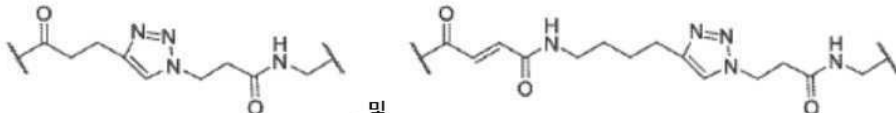
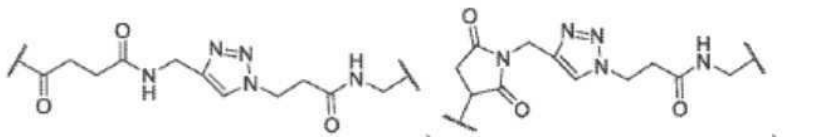
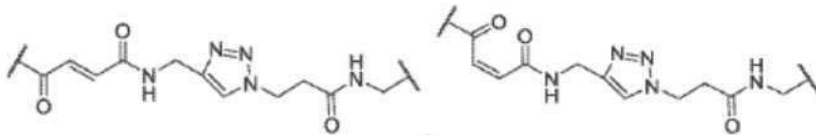


및



[0801]

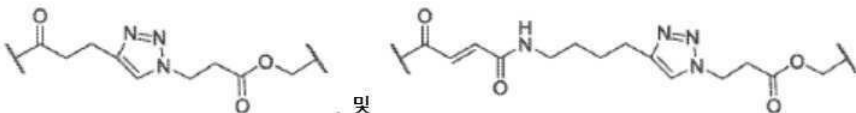
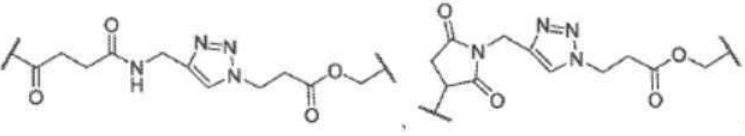
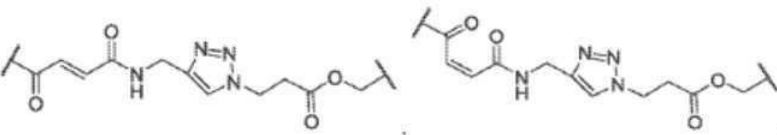
[0802] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



및

[0803]

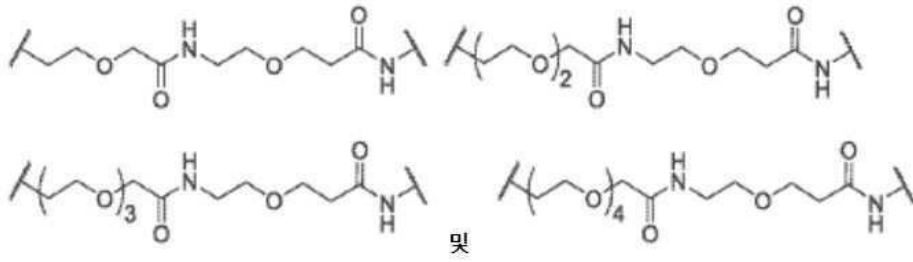
[0804] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^A는 다음으로부터 선택된다:



및

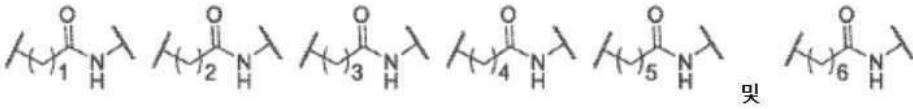
[0805]

[0806] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



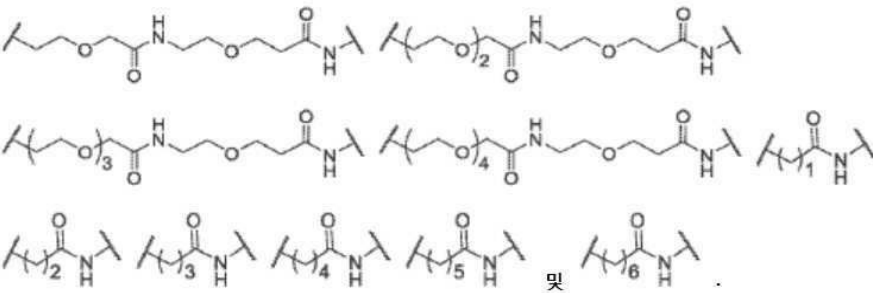
[0807]

[0808] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



[0809]

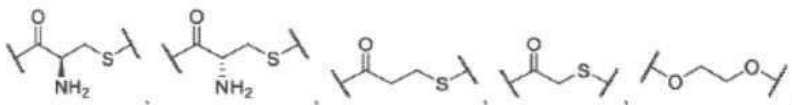
[0810] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



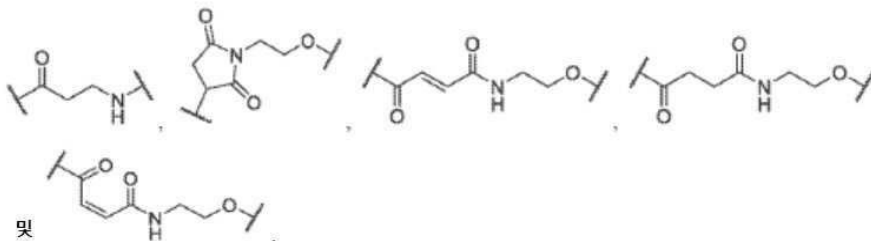
[0811]

[0812] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택되고 여기서 각각은 R²¹로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0813] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서 링커^B는 다음으로부터 선택된다:

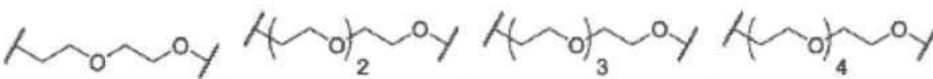


[0814]



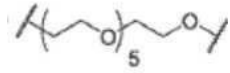
[0815]

[0816] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:

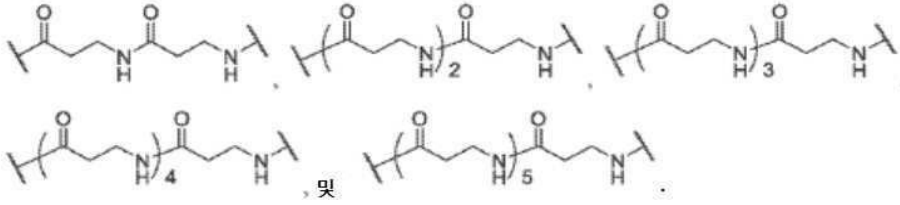


[0817]

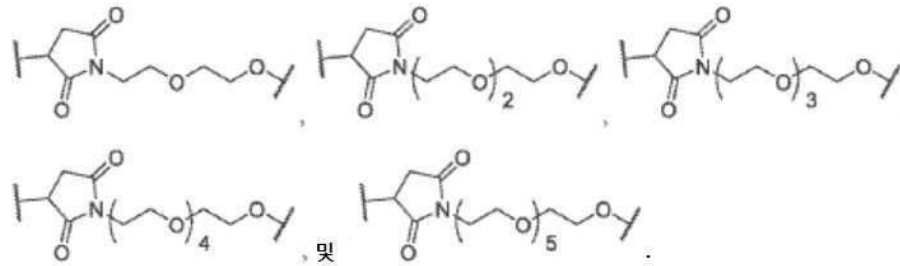
및



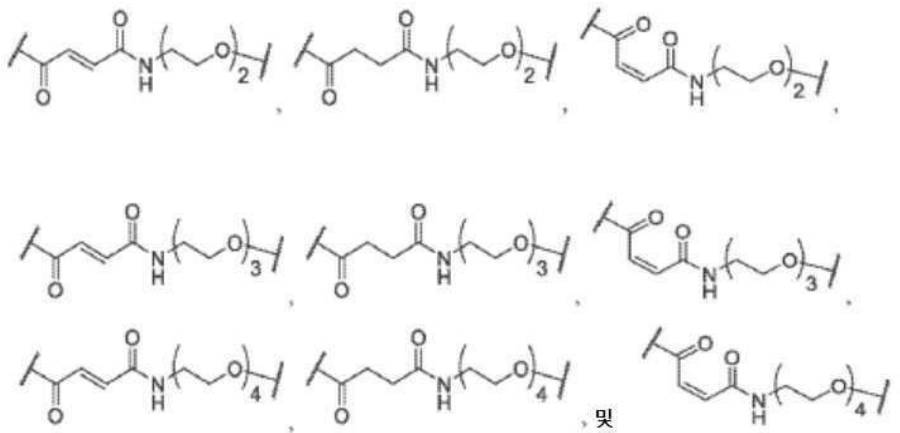
[0818] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



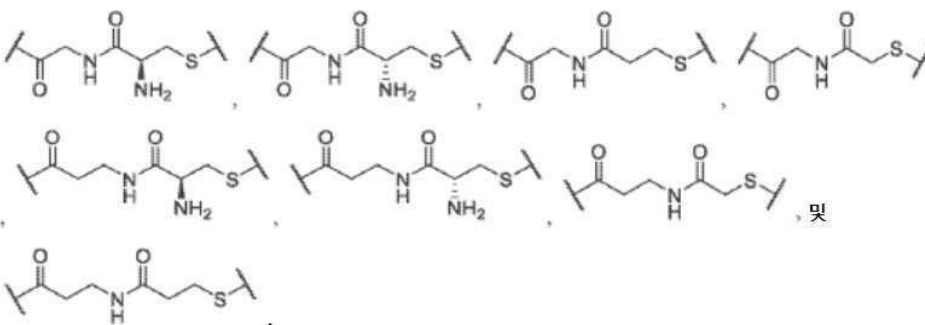
[0819] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



[0822] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:

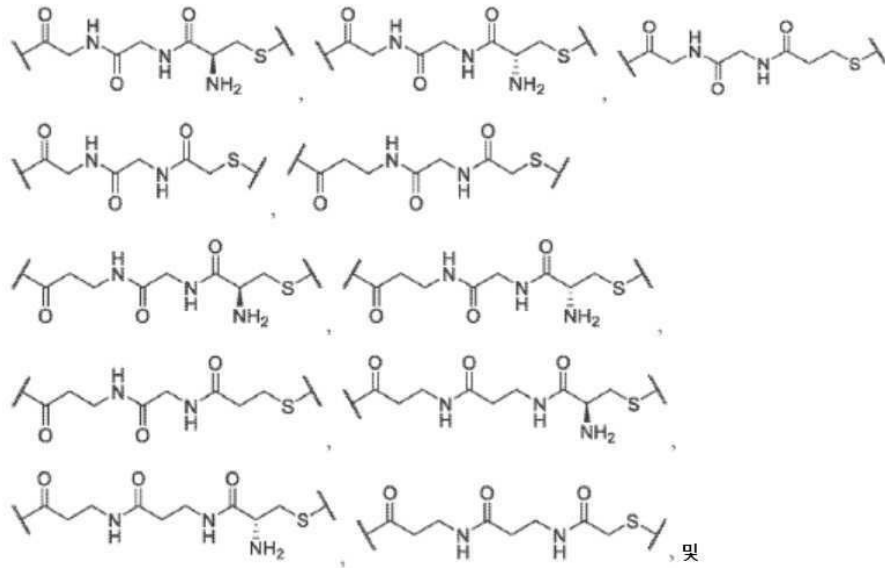


[0824] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



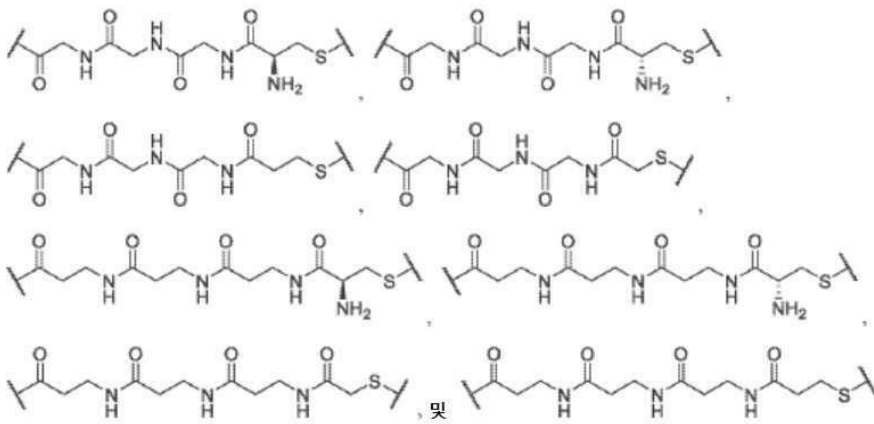
[0825]

[0826] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



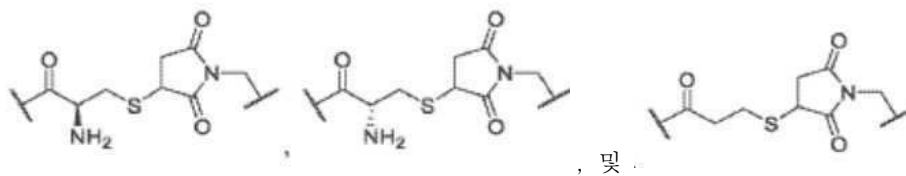
[0827]

[0828] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B는 다음으로부터 선택된다:



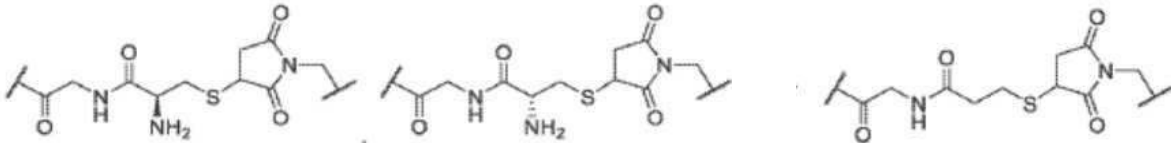
[0829]

[0830] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B-링커^A는 다음으로부터 선택된다:



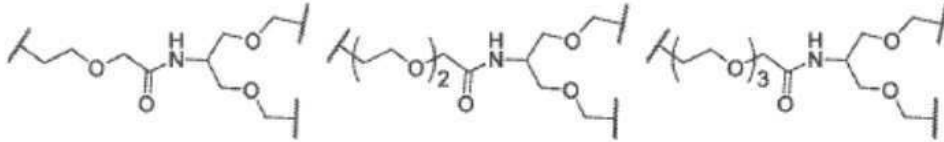
[0831]

[0832] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B-링커^A는 다음으로부터 선택된다:

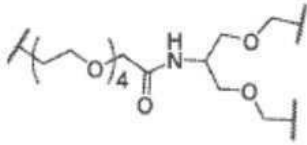


[0833] , 및 .

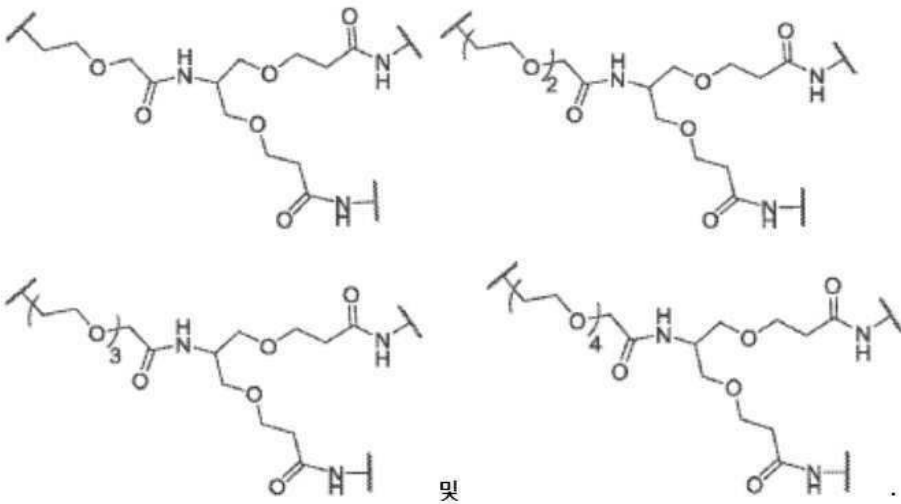
[0834] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



[0835] 및

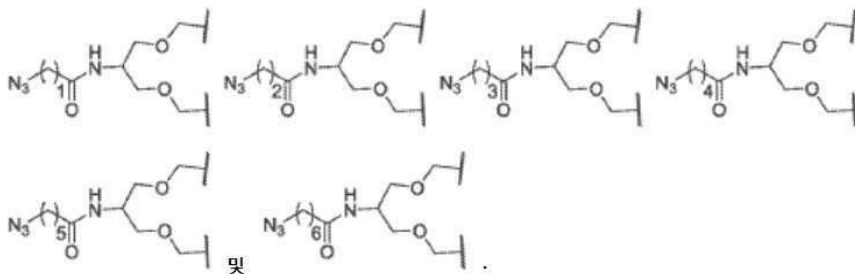


[0836] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



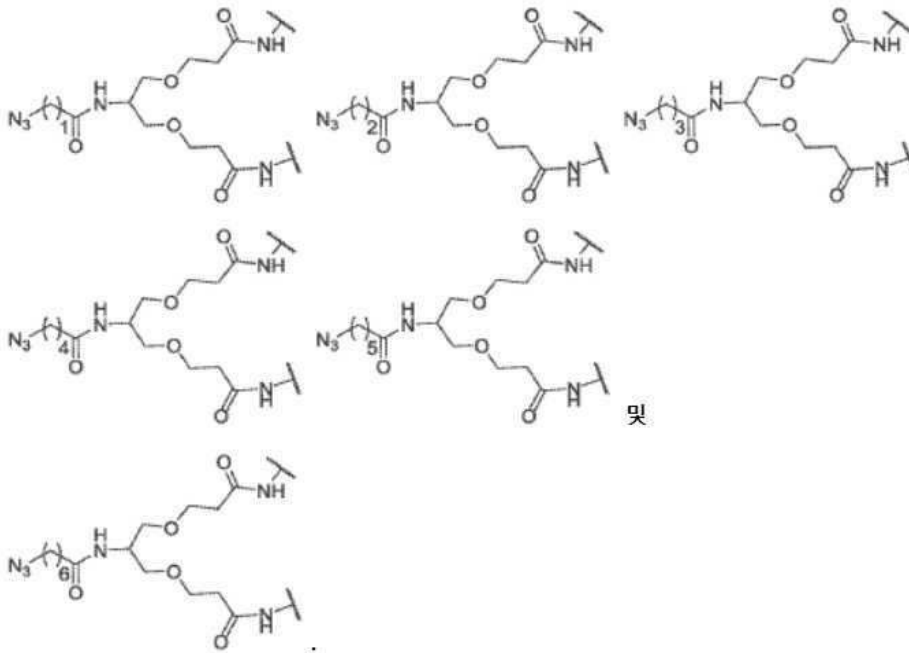
[0837]

[0838] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



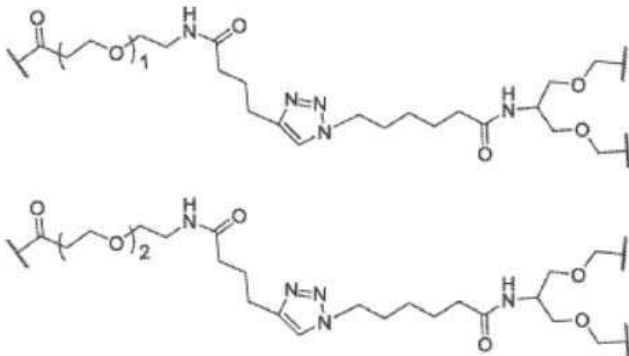
[0839]

[0840] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



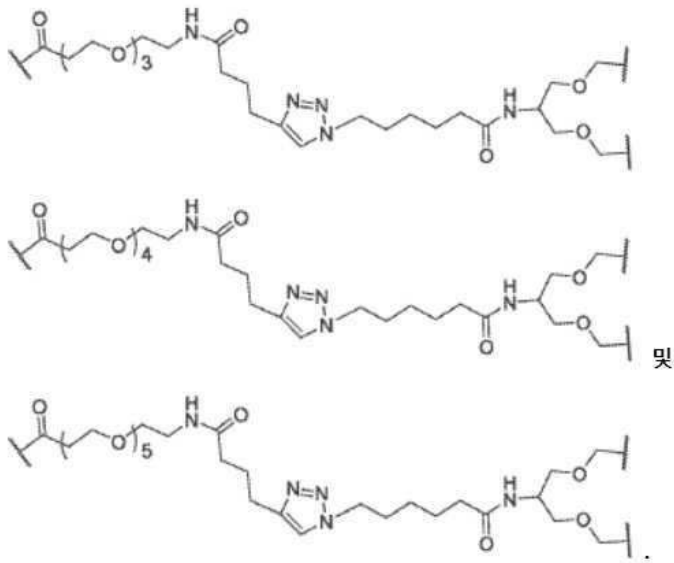
[0841]

[0842] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



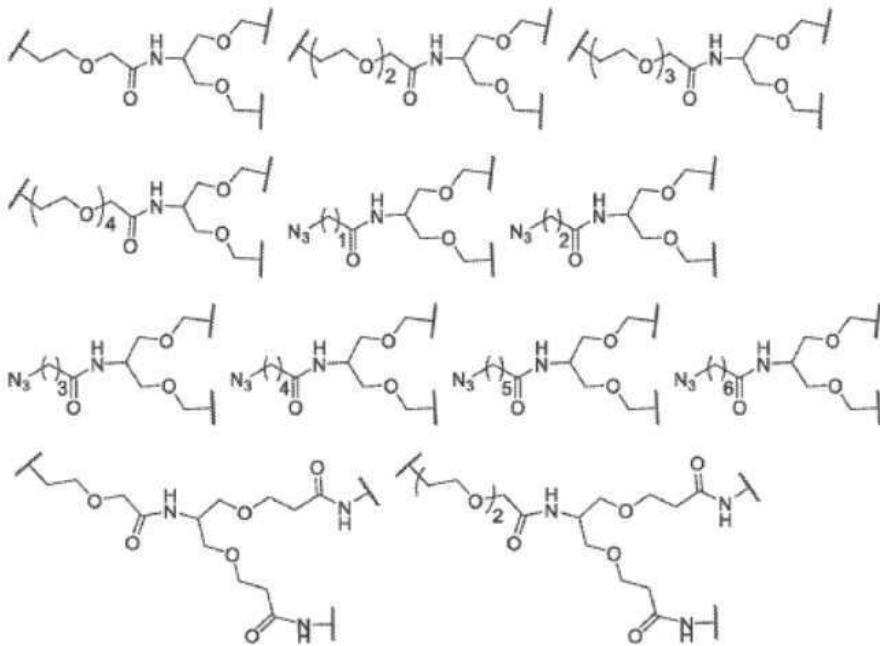
[0843]

[0844] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^c는 다음으로부터 선택된다:

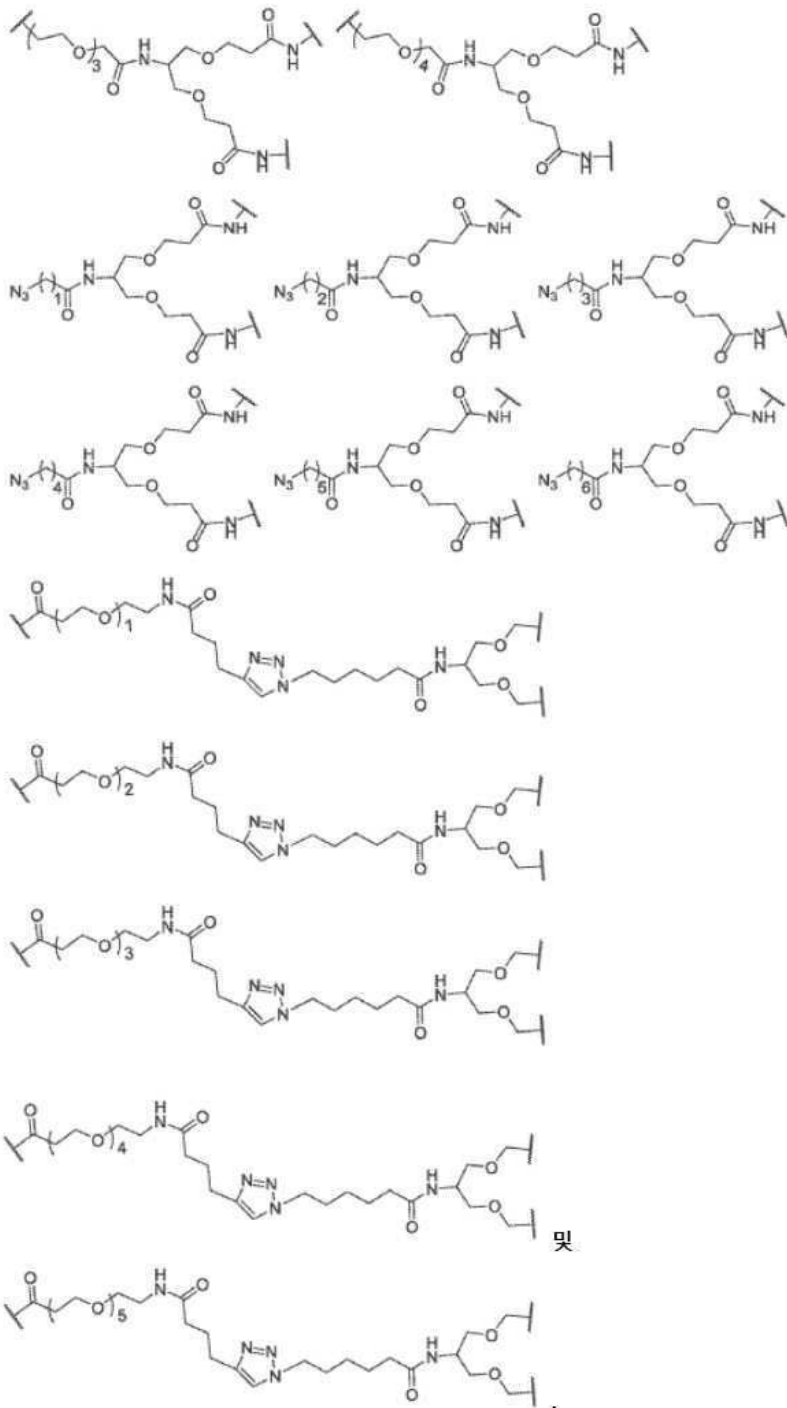


[0845]

[0846] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^c는 다음으로부터 선택된다:

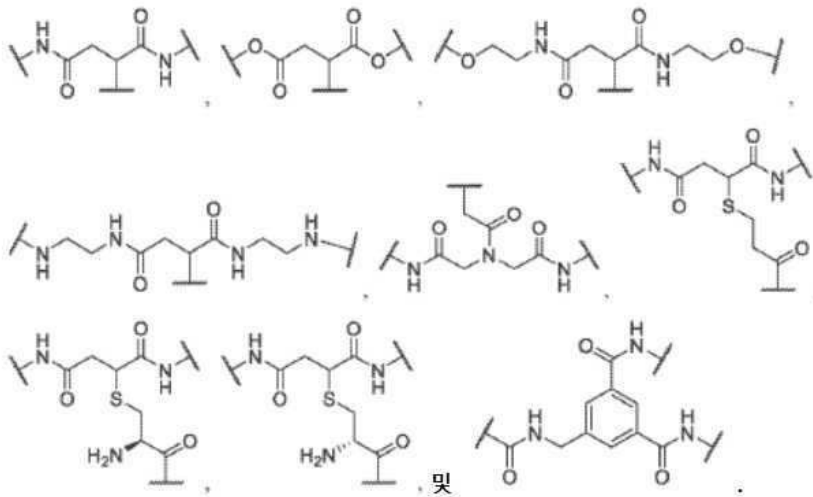


[0847]



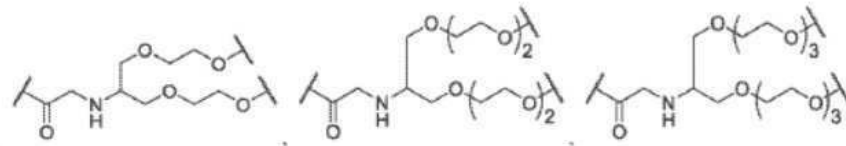
[0850] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택되고, 여기서 각각은 R²¹로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의의 치환된다.

[0851] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



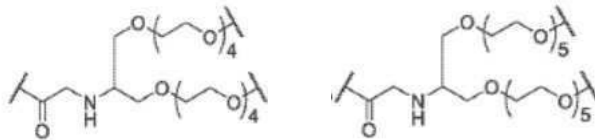
[0852]

[0853] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



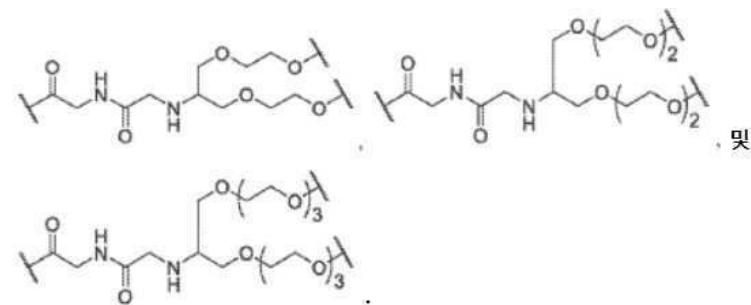
[0854]

[0855] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



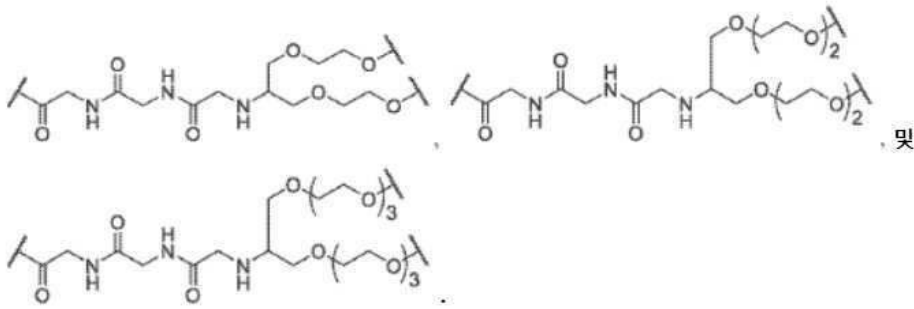
[0856]

[0857] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



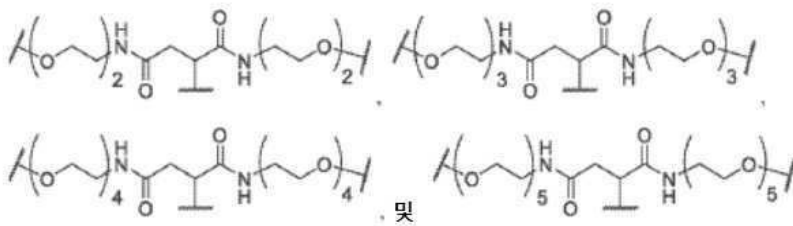
[0858]

[0859] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



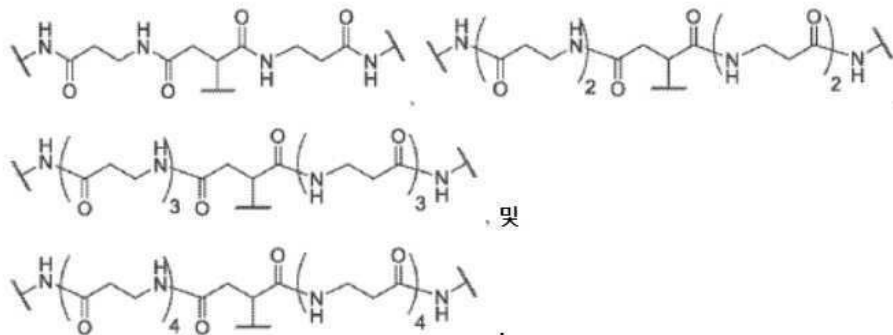
[0860]

[0861] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



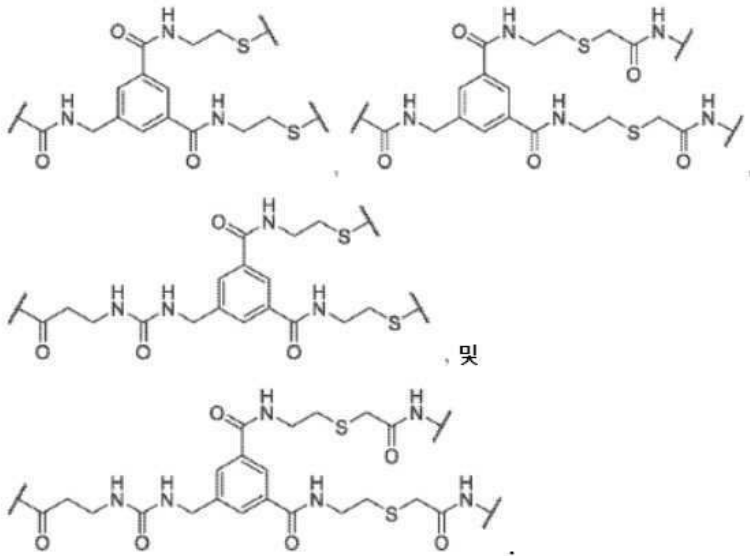
[0862]

[0863] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



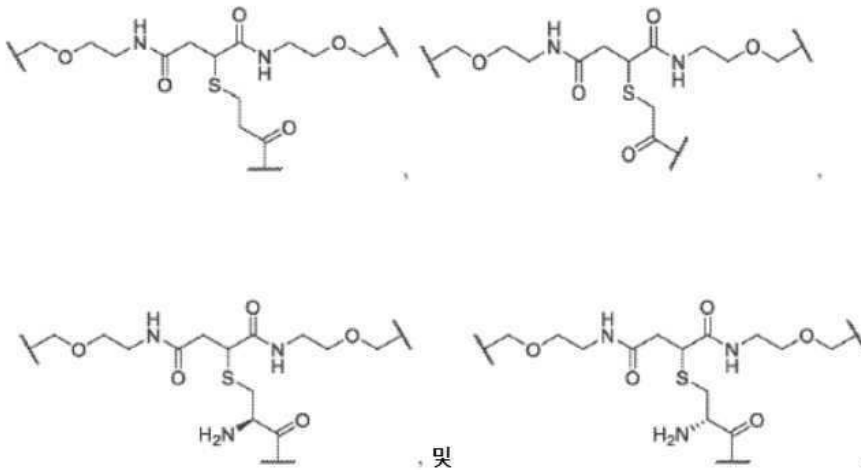
[0864]

[0865] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C는 다음으로부터 선택된다:



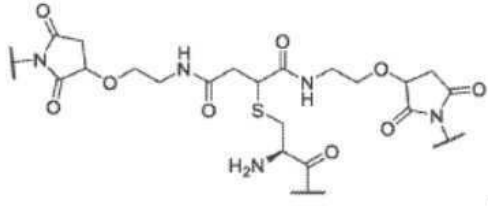
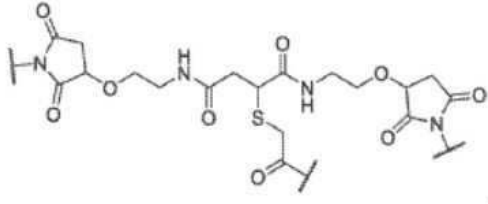
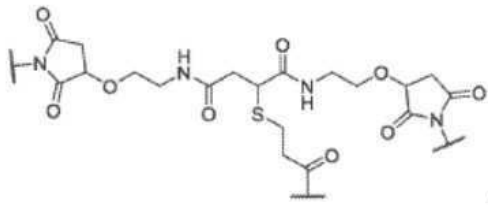
[0866]

[0867] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C-(링커^A)₂는 다음으로부터 선택된다:

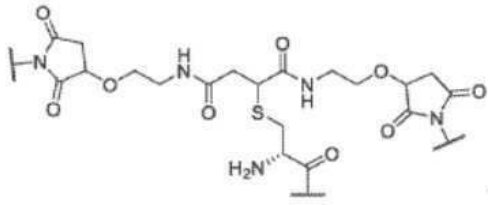


[0868]

[0869] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C-(링커^A)₂는 다음으로부터 선택된다:

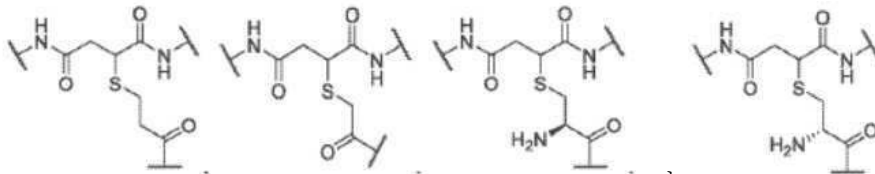


및



[0870]

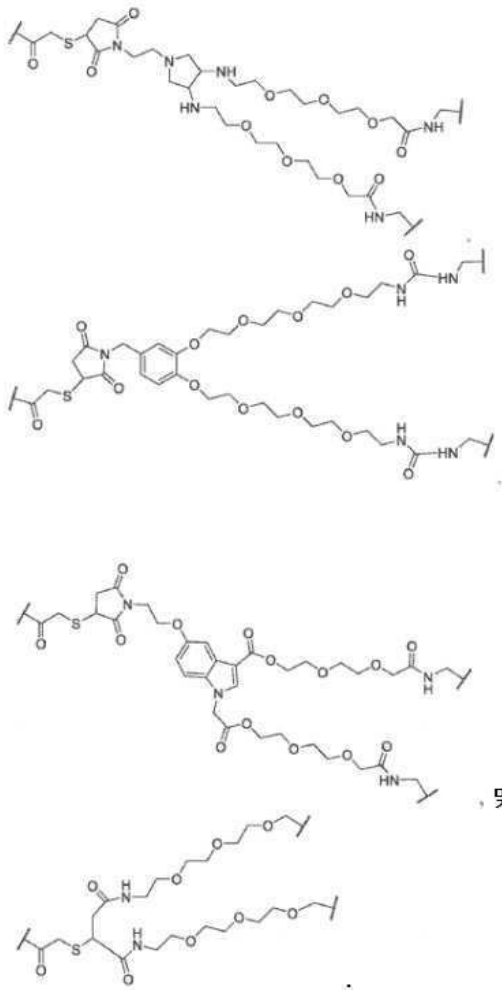
[0871] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C-(링커^A)₂는 다음으로부터 선택된다:



[0872]

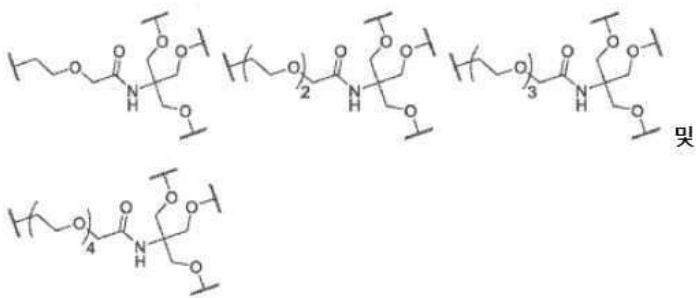
및

[0873] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C-(링커^A)₂는 다음으로부터 선택된다:



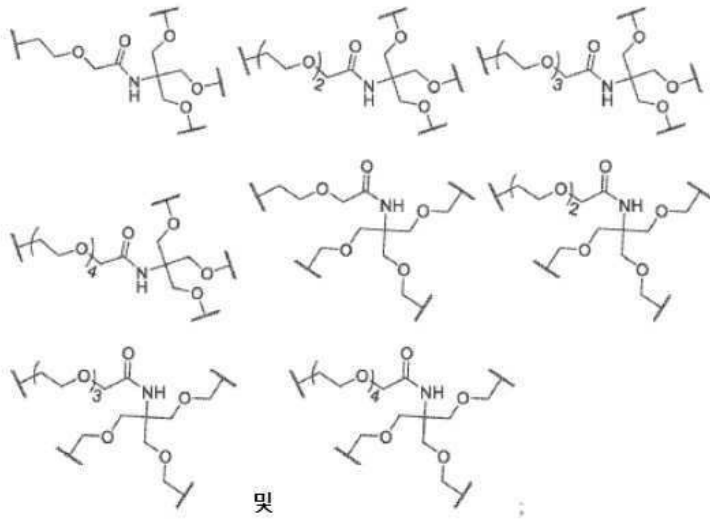
[0874]

[0875] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택된다:



[0876]

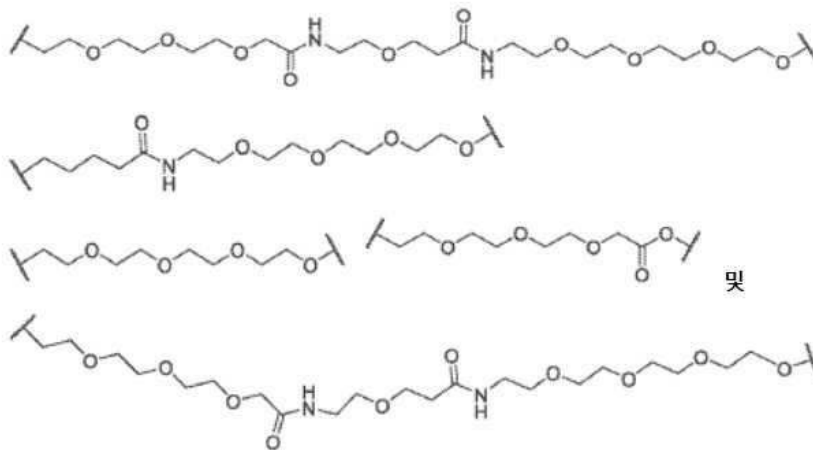
[0877] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D는 다음으로부터 선택되고:



[0878]

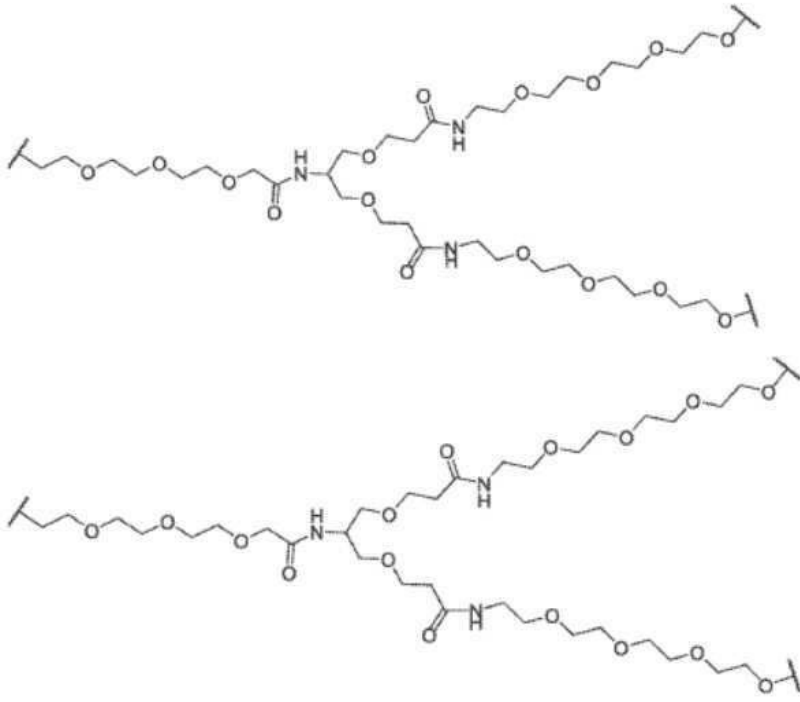
[0879] 여기서, 각각은 R²¹로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0880] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^B-(링커^A)는 다음으로부터 선택된다:

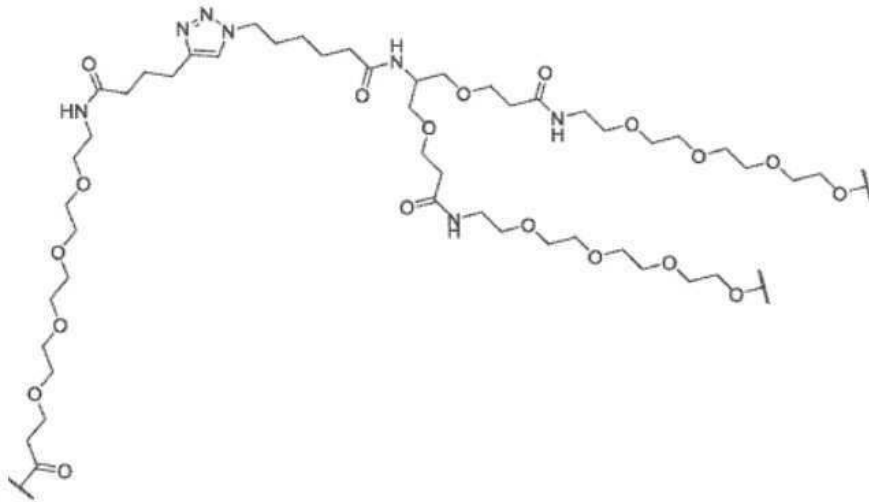


[0881]

[0882] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^C-(링커^A)는 다음으로부터 선택된다:

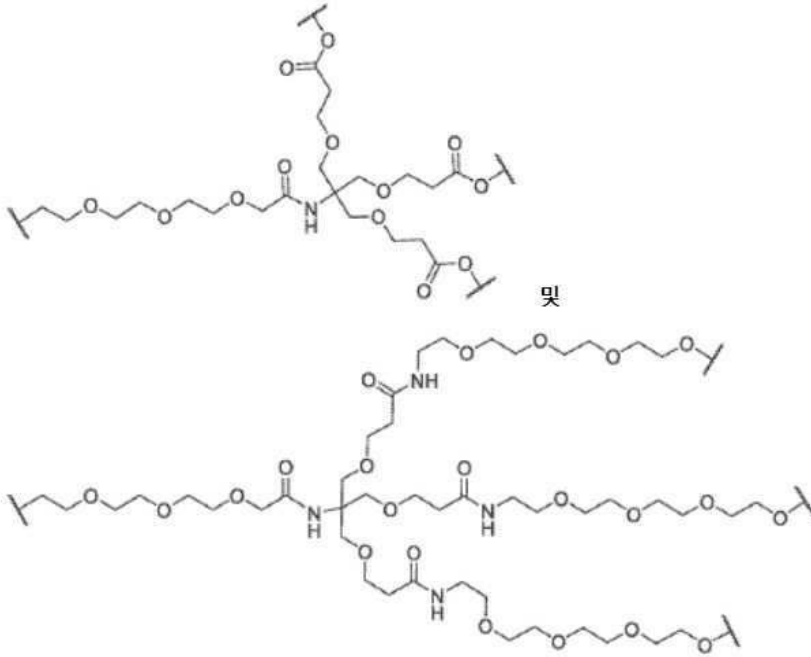


[0883] 및



[0884]

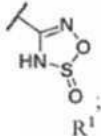
[0885] 특정의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, 링커^D-(링커^A)는 다음으로부터 선택된다:



[0886]

[0887] 다양한 실시양태에서, R⁴는 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -OR⁶, -NR⁶R⁷, C(O)R³, S(O)R³, C(S)R³, 및 S(O)₂R³으로부터 독립적으로 선택된다.

[0888]

다양한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R⁵는 수소, 헤테로알킬, , C₀-C₆알킬-시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, F, Cl, Br, I, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 할로알콕시, -O-알케닐, -O-알키닐, C₀-C₆알킬-OR⁶, C₀-C₆알킬-SR⁶, C₀-C₆알킬-NR⁶R⁷, C₀-C₆알킬-C(O)R³, C₀-C₆알킬-S(O)R³, C₀-C₆알킬-C(S)R³, C₀-C₆알킬-S(O)₂R³, C₀-C₆알킬-N(R⁸)-C(O)R³, C₀-C₆알킬-N(R⁸)-S(O)R³, C₀-C₆알킬-N(R⁸)-C(S)R³, C₀-C₆알킬-N(R⁸)-S(O)₂R³, C₀-C₆알킬-O-C(O)R³, C₀-C₆알킬-O-S(O)R³, C₀-C₆알킬-O-C(S)R³, -N=S(O)(R³)₂, C₀-C₆알킬N₃, 및 C₀-C₆알킬-O-S(O)₂R³으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체로 임의 치환된다.

[0889]

다양한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R⁶ 및 R⁷는 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴 알킬, 알케닐, 알키닐, 및, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -알킬-OR⁸, -알킬-NR⁸R⁹, C(O)R³, S(O)R³, C(S)R³, 및 S(O)₂R³으로부터 독립적으로 선택된다.

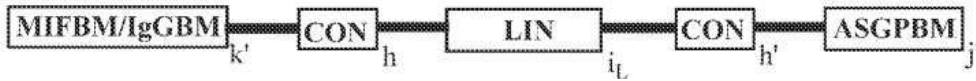
[0890]

다양한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물에서, R⁸ 및 R⁹는 각각의 발생 시 수소, 헤테로알킬, 알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된다.

[0891]

다양한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 II-A의 구조를 갖는다. 다양한 실시양태에서, 화학식 II-A의 화합물에서, [MIFBM] 및 [IgGBM]은 본원에 정의된 바와 같다.

[0892] 화학식 II-A의 화합물은 다음 구조를 갖고:



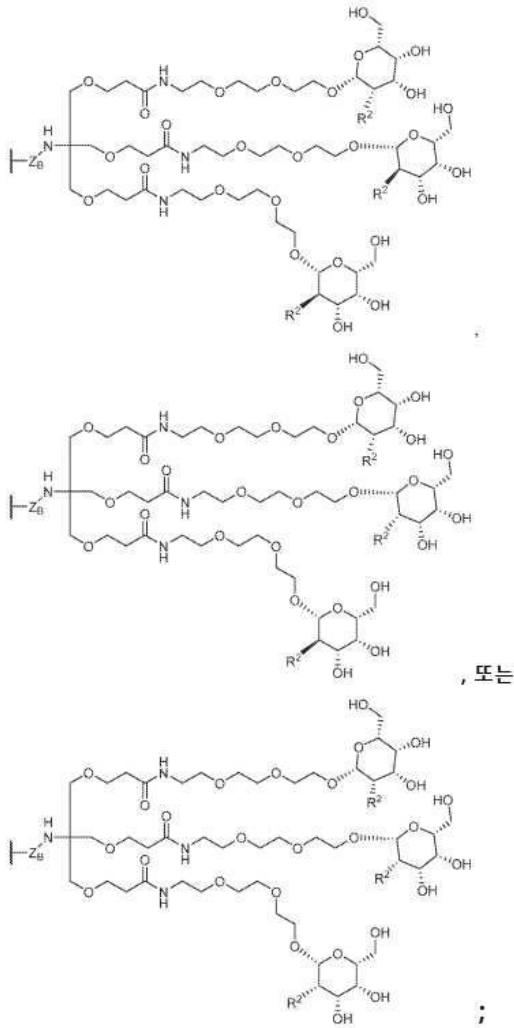
[0893]

[0894] 화학식 II-A

[0895] 여기서:

[0896] [MIFBM/IgGBM]은 대상체에서 순환하는 MIF 또는 IgG에 각각 결합하는 MIF 또는 IgG 결합 모이어티이고, 이들 각각은 질환 상태 또는 병태를 매개하고 대상체의 간세포 또는 다른 세포의 작용에 의해 제거되어야 하고;

[0897] [ASGPBM]은 다음으로부터 선택된 구조를 갖는 아시알로당단백질 수용체 결합 모이어티이고:



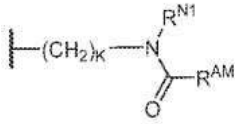
[0898]

[0899] 각각의 [CON]은, 존재하는 경우, [LIN]을 [CPBM] 또는 [ASGPBM]에 연결하는 임의의 커넥터 화학 모이어티이고;

[0900] [LIN]은 [LINKER] 또는 [LINKER-2]이고, 이들 각각은 임의로 [CON]을 통해, 하나 이상의 [ASGPBM] 또는 [CPBM] 그룹에 공유결합으로 부착된, 원자가가 1 내지 15인 화학 모이어티이고, 여기서 [LIN]은 임의로 자체적으로 하나 이상의 [CON] 그룹을 함유하고;

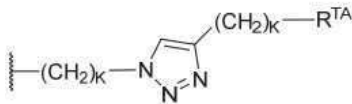
[0901] Z_B는 부재하거나, (CH₂)_{1M}, C(O)-(CH₂)_{1M}⁻, 또는 C(O)-(CH₂)_{1M}-NR_M이고;

[0902] R_M은 H 또는 1개 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알킬 그룹이고;



[0903] R₂는 이고;

[0904] 여기서 R^{AM}은 H, 3개 이하의 할로 그룹 및 1 또는 2개의 하이드록실 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)_kCOOH, 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kC(O)O-(C₁-C₄ 알킬), 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -O-C(O)-(C₁-C₄ 알킬), 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -C(O)-(C₁-C₄ 알킬), 또는 -(CH₂)_k-NR^{N3}R^{N4} 이거나, 또는



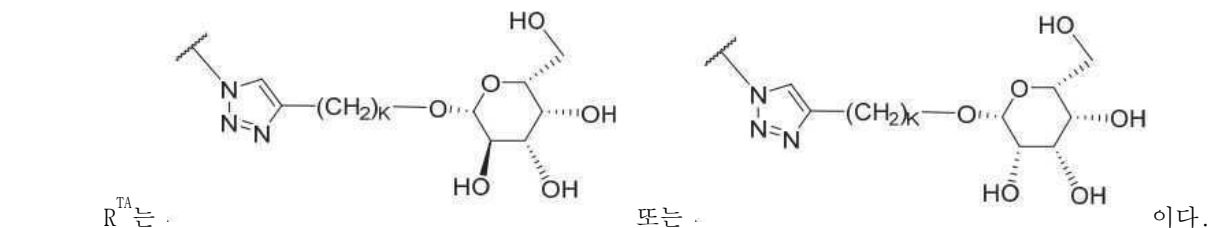
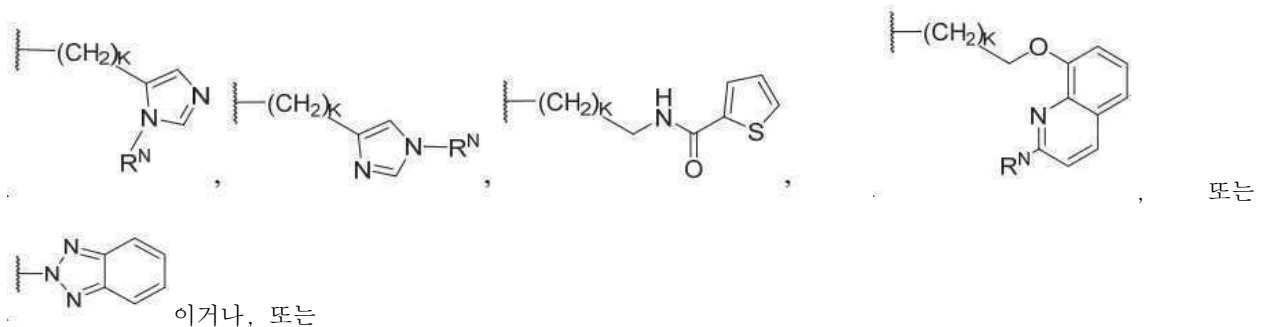
[0905] R₂는 이고,

[0906] 여기서

[0907] R^{TA}는 H, CN, NR^{N1}R^{N2}, -(CH₂)_kOH, 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kO(C₁-C₄ 알킬), 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₄ 알킬, -(CH₂)_kCOOH, 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kC(O)O-(C₁-C₄ 알킬), 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -O-C(O)-(C₁-C₄ 알킬), 또는 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -C(O)-(C₁-C₄ 알킬)이거나, 또는

[0908] R^{TA}는 5개 이하의 헤테로아릴 원자를 함유하는 C₃-C₁₀ 아릴 또는 3- 내지 10-원의 헤테로아릴 그룹이고, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹 각각은 3개 이하의 CN, NR^{N1}R^{N2}, -(CH₂)_kOH, 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kO(C₁-C₄ 알킬), 1 내지 3개의 할로 그룹 또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 임의 치환된 C₁-C₃ 알킬, 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -O-(C₁-C₃-알킬), -(CH₂)_kCOOH, 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kC(O)O-(C₁-C₄ 알킬), 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 O-C(O)-(C₁-C₄ 알킬), 또는 1 내지 3개의 할로 그룹으로 임의 치환된 -(CH₂)_kC(O)-(C₁-C₄ 알킬)로 임의 치환되거나, 또는

[0909] R^{TA}는 3개 이하의 할로 그룹으로 임의 치환된 3개 이하의 C₁-C₃ 알킬 그룹으로 임의 치환된,

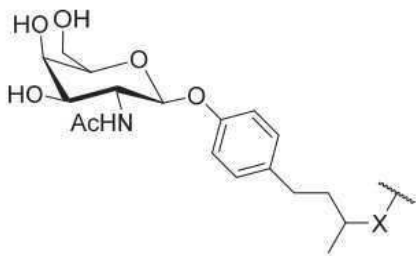


[0911] D. 다른 것-기반 ASGPR-결합 모이어티

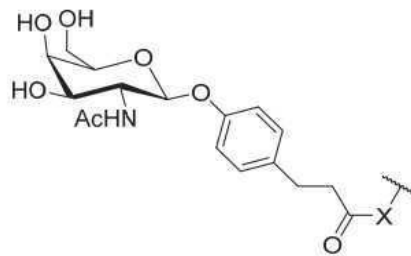
[0912] 일부 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티는 문헌: Reshitko, G. S., et al., "Synthesis and Evaluation of New Trivalent Ligands for Hepatocyte Targeting via the Asialoglycoprotein Receptor," *Bioconjugate Chem*, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00202; Majouga, A. G., et al., "Identification of Novel Small-Molecule ASGP-R Ligands," *Current Drug Delivery*, **2016**, *13*, 1303-1312, doi: 10.2174/1567201813666160719144651; Olshanova, A. S., et al., "Synthesis of a new betulinic acid glycoconjugate with N-acetyl-D-galactosamine for the targeted delivery to hepatocellular carcinoma cells," *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 69, No. 1, pp. 158-163, January 2020; Yamansarov, E. Yu., et al., "New ASGPR-targeted ligands based on glycoconjugated natural triterpenoids," *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 68, No. 12, pp. 2331-2338, December 2019; Congdon, M. D., et al., "Enhanced Binding and Reduced Immunogenicity of Glycoconjugates Prepared via Solid-State Photoactivation of Aliphatic Diazirine Carbohydrates," *Bioconjugate Chem*, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00555; and Dhawan, V., et al., "Polysaccharide conjugates surpass monosaccharide ligands in hepatospecific targeting - Synthesis and comparative in silico and in vitro assessment," *Carbohydrate Research* 509 (2021) 108417, doi: 10.1016/j.carres.2021.108417에 기술된 모이어티 중 어느 것일 수 있다. 다음의 ASGPR 결합 모이어티는 예시적이고 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0913] 1. GalNAc-타이로신 기반 모이어티

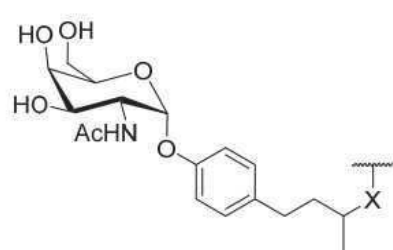
[0914] 일부 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티는 M1, M2, M3, 또는 M4의 구조, 또는 이의 조합을 갖는 모이어티일 수 있다. M1, M2, M3, 및 M4의 구조에서, X는 각각의 발생 시 독립적으로 O, NH, 또는 S이다. 다양한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 M1, M2, M3, 또는 M4의 구조를 지닌 1, 2, 또는 3개의 ASGPR 결합 모이어티를 가질 수 있다:



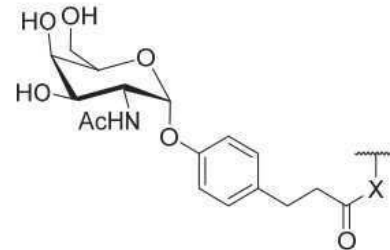
M1



M2



M3



M4.

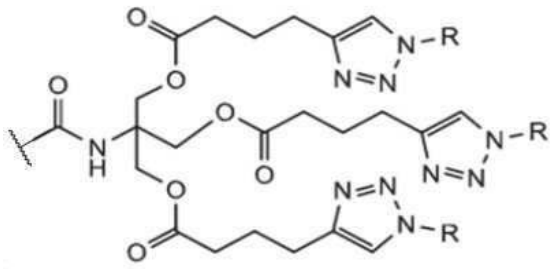
[0915]

[0916]

[0917] 다양한 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티 M1 내지 M4는 본원 및 문헌: Congdon, M. D., et al., "Enhanced Binding and Reduced Immunogenicity of Glycoconjugates Prepared via Solid-State Photoactivation of Aliphatic Diazirine Carbohydrates," *Bioconjugate Chem*, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00555에 기술된 바와 같은 임의의 적합한 [CON], [링커], 또는 [링커-2]에 접합될 수 있다.

[0918] 2. 3가 트리아졸-기반 모이어티

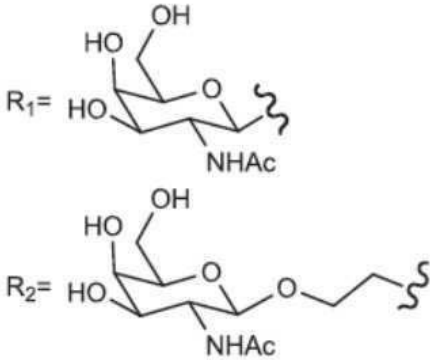
[0919] 일부 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티는 M5의 구조를 갖는 모이어티일 수 있다:



, M5

[0920]

[0921] 구조 M5에서, 각각의 R은 각각의 발생 시 독립적으로 R₁ 또는 R₂이다:



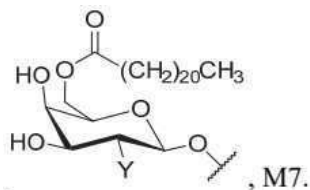
[0922]

[0923] 다양한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 M5의 구조를 지닌 ASGPR 결합 모이어티를 함유한다. 다양한 실시양태에서, M5에서 각각의 R은 R₁이다. 다양한 실시양태에서, M5에서 각각의 R은 R₂이다.

[0924] 다양한 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티 M5는 본원 및 문헌: Reshitko, G. S., et al., "Synthesis and Evaluation of New Trivalent Ligands for Hepatocyte Targeting via the Asialoglycoprotein Receptor," *Bioconjugate Chem*, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00202에 기술된 바와 같은 임의의 적합한 [CON], [링커], 또는 [링커-2]에 접합/결합될 수 있다.

[0925] 3. 갈락토스- 및 아가로스-유도된 베헨산 에스테르 모이어티

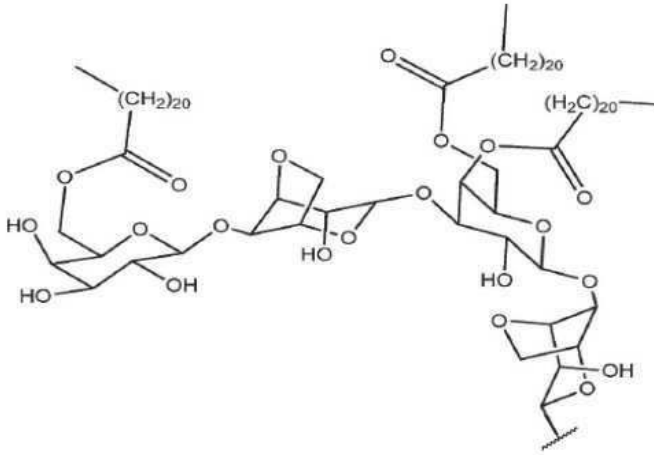
[0926] 다양한 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티는 갈락토스-베헨산 에스테르-유도된 모이어티 M7일 수 있다:



[0927]

[0928] 구조 M7에서, Y는 OH 또는 NHAc이다.

[0929] 다양한 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티는 아가로스 베헨산 에스테르-유래된 모이어티 M8일 수 있다:

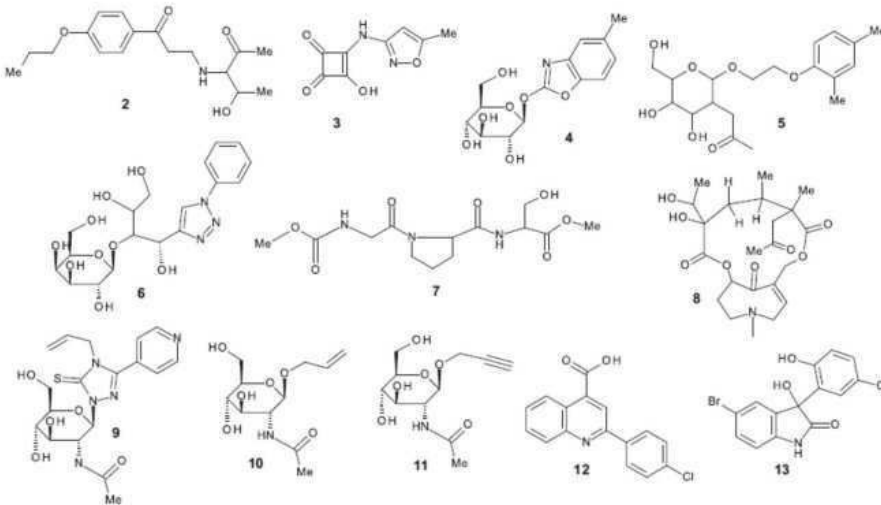


[0930]

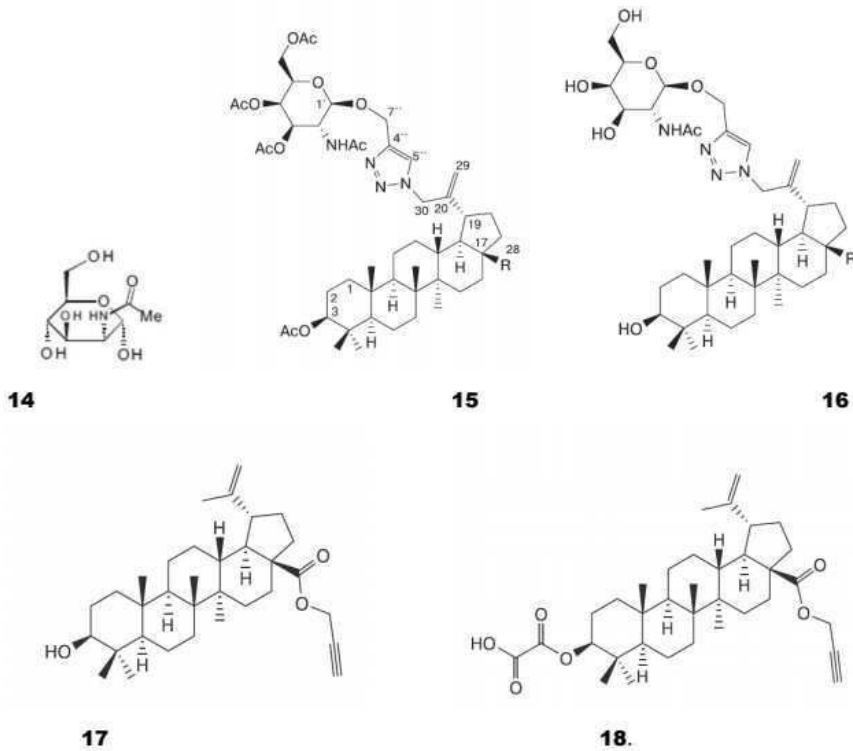
[0931] 다양한 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티 M7 및 M8은 본원 및 문헌: Dhawan, V., et al., "Polysaccharide conjugates surpass monosaccharide ligands in hepatospecific targeting - Synthesis and comparative in silico and in vitro assessment," Carbohydrate Research 509 (2021) 108417, doi: 10.1016/j.carres.2021.108417에 기술된 바와 같은 임의의 적합한 [CON], [링커], 또는 [링커-2]에 접합될 수 있다.

[0932] 4. 다른 소 분자 ASGPR 결합 모이어티

[0933] 다양한 실시양태에서, ASGPR 결합 모이어티는 하기 화합물 2 내지 18 중 어느 것일 수 있다:



[0934]



[0935]

[0936]

다양한 실시양태에서, 화합물 15 및 16에서, R은 CH_2OAc , COOH , 또는 CH_2OH 이다. 화합물 2 내지 18은 본원 및 문헌: Majouga, A. G., et al., "Identification of Novel Small-Molecule ASGP-R Ligands," *Current Drug Delivery*, 2016, 13, 1303-1312, doi: 10.2174/1567201813666160719144651; Olshanova, A. S., et al., "Synthesis of a new betulinic acid glycoconjugate with N-acetyl-D-galactosamine for the targeted delivery to hepatocellular carcinoma cells," *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 69, No. 1, pp. 158-163, January 2020; Yamansarov, E. Yu., et al., "New ASGPR-targeted ligands based on glycoconjugated natural triterpenoids," *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 68, No. 12, pp. 2331-2338, December 2019에 기술된 바와 같은 임의의 적합한 [CON], [링커], 또는 [링커-2]에 접합/결합될 수 있다. 화합물 2 내지 18은 이에 함유된 임의의 적합한 반응성 그룹을 통해 부착될 수 있다. 제한 없이, 화합물 2 내지 18은 이에 함유된 적어도 하나의 OH, NH, 비닐, 알킬닐, 아미드, 산, 에스테르, 케톤, 또는 방향족 할로젠을 통해 또는 이와의 반응에 의해 [CON], [링커], 또는 [링커-2]에 부착될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이 화합물 2 내지 18을 [CON], [링커], 또는 [링커-2]에 부착시키기에 적합한 반응 모드는 치환(예컨대, OH 또는 NH 그룹의 알킬화), 에스테르화(에스테르 형성), 아미드화(아미드 형성), 트랜스 에스테르화(하나의 에스테르를 다른 것에 대해 교환), 트랜스아미드화(하나의 아미드를 다른 것에 대해 교환), 아지드-알킨 사이클로부가반응, 및 사이클로부가반응, 아민화, 산화, 알킬화, 재배열 반응(예컨대, 클라이센(Claisen), 코프(Cope) 등) 등과 같이 비닐 및 알킬닐 그룹과 C-C, N-C, 또는 O-C 결합을 형성할 수 있는 다른 반응을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0937]

용어 "약제학적으로 허용되는 염" 또는 "염"은 본 명세서 전체에서 화합물의 용해 및 생체이용률(bioavailability)을 증진시키기 위하여 비경구 전달을 위한 식염수 또는 환자의 위액 내에서 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 제시된 조성물 중 하나 이상의 염 형태를 기술하기 위해 사용된다. 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유도된 것을 포함한다. 적합한 염은 약제학적 분야에 잘 공지된 다수의 다른 산 중에서, 알칼리 금속, 예를 들면, 칼륨 및 나트륨, 알칼리 토 금속, 예를 들면, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염으로부터 유도된 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나트륨 및 칼륨 염이 본 개시내용에 따른 카복실산 및 유리 포스페이트 함유 조성물의 중화 염으로서 사용될 수 있다. 용어 "염"은 본 개시내용에 따른 화합물의 사용과 일치하는 임의의 염을 의미할 것이다. 화합물이 약제학적 처방, 예를 들면, 전립선 암, 예를 들면, 전이성 전립선 암의 치료에 사용되는 경우, 용어 "염"은 약제학적 제제로서의 화합물의 용도와 일치하는 약제학적으로 허용되는 염을 의미할 것이다.

[0938]

용어 "공투여(coadministration)"는 적어도 2개의 화합물 또는 조성물을 환자에게 동시에 투여함으로써 2개 이

상의 화합물 각각의 유효량 또는 농도가 주어진 시점에 환자에서 발견될 수 있도록 함을 의미할 것이다. 본 개시내용에 따른 화합물이 환자에게 동시에 공-투여될 수 있지만, 이러한 용어는 2개 이상의 제제를 동시에 또는 상이한 시간에 투여하여 모든 공투여된 화합물 또는 조성물의 유효 농도가 주어진 시간에 대상체에서 발견되도록 하는 것을 포함한다. 본 개시내용에 따른 키메라 항체-보충 화합물은 암, 특히 전립선 암, 예를 들면, 전이성 전립선 암을 치료 또는 개선하는 데 사용된 하나 이상의 추가의 항암제 또는 다른 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0939] 용어 "항암제" 또는 "추가 항암제"는 암의 치료를 위해 본 개시내용에 따른 화합물과 함께 사용될 수 있는 본 개시내용에 따른 키메라 화합물 이외의 화합물을 지칭한다. 본 개시내용에 따른 하나 이상의 키메라 화합물과 함께 공투여될 수 있는 예시적인 항암제는 예를 들면, 다른 것들 중에서, 항대사산물, 토포이소머라제 I 및 II의 억제제, 알킬화제 및 미세소관 억제제(예컨대, 탁솔)을 포함한다. 본 개시내용에서 사용하기 위한 예시적인 항암 화합물은 다른 것들 중에서 에베롤리무스, 트라백테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244(ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반데타빈, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 아우로라 키나제 억제제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, EGFR TK 억제제, IGF1R-TK 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나제 억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트-1 또는 2 억제제, 점착 키나제 억제제(focal adhesion kinase inhibitor), Map 키나제 키나제(mek) 억제제, VEGF 트랩 항체(trap antibody), 페메트렉세드, 에를로티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 테카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 놀라트렉세드, azd2171, 바타볼린, 오파투무맙(Arzerra), 자놀리무맙, 에도테카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고썬폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실레기타이드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, 루칸톤, LY 317615, 뉴라디아브, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미덱신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 겐시타빈, 독소루비신, 이리노테칸, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨 염, 헵타하이드레이트, 캄프토테신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 접합된 에스트로겐, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸설포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(Bu t) 6, Azgly 10]의 아세테이트 염(피로-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 아세테이트[C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)_x(여기서 x는 1 내지 2.4이다)], 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토텐린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 알록시펜, 비갈루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에를로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 하이드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 아른사크린, 아나글렐리드, L-아스파라기나제, 바실러스 감메테-구에린(Bacillus Calmette-Guerin; BCG) 백신, 블레오마이신, 부세렐린, 부셀판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 사이타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 겐시타빈, 글리벡, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-머캅토피린, 메스나, 메토틱세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 폴리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 리톡시맙, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 무스타드, 우라실 무스타드, 에스트라무스틴, 알트레타미드, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 사이토신 아라비노시드, 6-머캅토피린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스타틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로놀락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맙, 데니류킨 디프티톡스, 게피니닙, 보르테지밂, 파클리탁셀, 이리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 도세탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙(모노클로날 항체) 및 에르비투스, 크레모포르-유리된 파클리탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜,

이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 램시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 와르트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티프, 다르베포에틴, 에리트로포이에틴, 과립구 콜로니-자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맵, 과립구 대식구 콜로니-자극 인자, 히스트렐린, 페길화된(pegylated) 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 페길화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도미드, 겐투주맵, 하이드록시코르티손, 인터류킨-11, 텍스라죽산, 알렘투주맵, 모든-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리트구모맵 티옥세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 백사로텐, 토시투모맵, 아르세닉 트리옥사이드, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 사이클로스포린, 리포소말 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나제(Edwina-asparaginase), 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디켄하이드라민, 하이드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비롤, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티프, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파 및 다르베포에틴 알파, 베무라제닙, 예를 들면, 다른 것들 중에서 면역치료요법제, 예를 들면, 인독시모드(NLG-8187), 나복시모드(GDC-0919) 및 NLG802와 같은 IDO 억제제(인돌레아민 2,3-디옥시게나제(IDO) 경로의 억제제), 예를 들면, 니볼루맵, 두르발루맵 및 아테졸리주맵을 포함하는 PDL1 억제제(프로그램화된 사멸-리간드 1의 억제제), PD1 억제제, 예를 들면, 이필리무맵 및 트레벨리무맵을 포함하는, 켈브롤리주맵(Merck) 및 CTLA-4 억제제(세포독성 T-림프구 관련 단백질 4/분화 클러스터 152의 억제제)를 포함한다.

[0940] 항암제 외에도, 다수의 다른 제제(agent)를 암의 치료에서 본 개시내용에 따른 키메라 화합물과 함께 공-투여(co-administering)할 수 있다. 이는 암 조직 또는 이의 성장을 억제하는 데 일부 효능을 나타내거나 달리 암의 치료에 유용한 활성제, 무기물, 비타민 및 영양 보충물을 포함한다. 예를 들면, 식이 셀레늄, 비타민 E, 라이코펜, 대두 식품, 쿠르쿠민(투르메릭), 비타민 D, 녹차, 오메가-3 지방산 및 과이토에스트로젠, 예를 들면, 베타-시토스테롤 중 하나 이상을 암을 치료하기 위해 본 화합물과 함께 사용할 수 있다.

[0941] 이론에 제한되지 않고, MIF 결합 모이어티(MIFBM) 및 항체 결합 모이어티 및 ASGPR 결합 모이어티를 함유하는 본 개시내용에 따른 화합물은 간 세포에 선택적으로 결합하고 이러한 결합을 통해, ASGPRBM에 선택적으로 결합하는 간세포 내로 MIFBM 그룹의 도입을 촉진하며, 여기서, 간세포 내부의 MIF 단백질은 분해되고 순환으로부터 제거된다. 따라서, 본 개시내용에 따른 화합물은 MIF 단백질에 결합하고 MIF 단백질을 순환으로부터 제거하여 질환 상태 및 병태를 치료하는 데 특히 효과적인 이중 작용을 생성한다.

[0942] 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물, 흔히 본 개시내용에 따른 이-작용성 키메라 화합물(적어도 하나의 MIFBM 그룹 또는 항체 결합 모이어티 및 적어도 하나의 ASGPRBM을 함유함)과, 모두 유효량의, 본원에 달리 기술된 바와 같은 화합물 중 하나 이상을, 약제학적 유효량의 담체, 첨가제 또는 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물은 본 개시내용의 추가의 양태를 나타낸다. 이는 본원에 달리 개시된 바와 같은 적어도 하나의 추가의, 임의의 항암제와 함께 사용될 수 있다.

[0943] 본 개시내용의 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화할 수 있고 또한 제어된-방출 제형(controlled-release formulation)으로 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체는 이온 교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화된 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프롤라민 설페이트, 인산수소 이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-차단 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방(wool fat)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0944] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 다른 것들 중에서, 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 분무에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 협측으로(buccally), 질로 또는 이식된 저장기(implanted reservoir)를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 수막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구적으로(입 또는 코를 통한 위장 내로의 삽관법(intubation)을 포함함), 복강내로 또는 정맥내로 투여된다.

[0945] 본 개시내용의 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유지성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한

분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 액제 또는 현탁제, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중 액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액(Ringer's solution) 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된, 고정 오일이 용매 또는 현탁화 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성의 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 어떠한 블랜드(bland) 고정 오일도 사용할 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 특히 이의 폴리옥시에틸화 된 버전의 천연의 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 올리브 오일 또는 피마자 유일과 같이, 주사가 가능한 제제에서 유용하다. 이러한 오일 액제 또는 현탁제는 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, Ph. Helv 또는 유사 알코올을 함유할 수 있다.

- [0946] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 현탁제 또는 액제를 포함하나, 이에 제한되지 않는 어떠한 경구적으로 허용되는 투여량 형태로도 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 율활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태로 경구 투여하기 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 무수 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁제가 경구 사용을 위해 요구되는 경우, 활성제는 유화제 및 현탁제와 조합된다. 경우에 따라, 특정의 감미제, 풍미제 또는 착색제를 또한 첨가할 수 있다.
- [0947] 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이는 제제를 실온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이어서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0948] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또한 특히 피부 압, 건선 또는 피부 내 또는 피부 상에서 발생하는 다른 질환을 치료하기 위해 국소적으로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 부위 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다. 허부 장관용 국소 적용(topical application)은 직장 좌제 제형(상기 참고)으로 또는 적합한 관장 제형으로 시행될 수 있다. 국소적으로 허용되는 경피 패치(patch)를 또한 사용할 수 있다.
- [0949] 국소 적용을 위해, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 구성성분을 함유하는 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0950] 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 속에 현탁되거나 용해된 활성 구성성분을 함유하는 적합한 로션제 또는 크림제로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아틸 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0951] 안과 용도를 위해, 약제학적 조성물은 방부제, 예를 들면, 벤질알코늄 클로라이드가 들어있거나 들어있지 않은, 등장성의, pH 조정된 멸균 식염수 속의 미분화된 현탁제, 또는, 등장성의, pH 조정된 멸균 식염수 속의 액제로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과 용도를 위해, 약제학적 조성물은 바셀린과 같은 연고제로 제형화될 수 있다.
- [0952] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 잘-공지된 기술에 따라 제조되고 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 증진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여, 식염수 중 액제로서 제조될 수 있다.
- [0953] 단일 투여량 형태를 생산하기 위한 담체 물질과 조합될 수 있는 본 개시내용의 약제학적 조성물 내 화합물의 양은 치료된 숙주 및 질환, 특수한 투여 방식에 따라 변할 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단독으로 또는 압, 전립선 암 또는 전이성 전립선 암 또는 이의 2차 효과 또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있는 적어도 하나의 추가의 화합물과 함께 약 0.05 mg 내지 약 1.5 g, 0.1 mg 내지 1 g, 0.5 mg 내지 750 mg, 보다 흔히 약 1 mg 내지 약 600 mg, 및 심지어 보다 흔히 약 10 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하도록 제형화되어야 한다.
- [0954] 본원에 달리 기술된 바와 같은 특수한 질환 상태 또는 병태, 특히 암에 대해 필요한 환자 또는 대상체를 치료하는 방법은 치료학적 양의 본원에 기술된 신규 화합물 중 하나 이상 및 임의로 적어도 하나의 추가의 생물활성제(예컨대, 항암, 소염)제를 포함하는 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 단일 투여량 형태를

생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 개시내용의 치료 방법에서 사용된 활성 성분(들)의 양은 치료되는 숙주, 특수한 투여 방식에 따라 변할 것이다. 예를 들면, 조성물은 약 0.01, 0.1, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 100 mg/kg의 환자/일 또는 일부 실시양태에서, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 200 mg/kg 초과 치료학적 유효 용량의 신규 화합물이 이러한 조성물을 제공받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화될 수 있다.

- [0955] 임의의 특수한 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 및 주치의의 판단 및 치료되는 특수한 질환 또는 상태의 중증도를 포함하는 다양한 요인에 의존할 것임이 또한 이해되어야 한다.
- [0956] 자가면역 질환, 염증 질환 또는 암을 앓는 환자 또는 대상체(예컨대, 인간)는 환자(대상체)에게 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 중, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 다형체를 포함하는, 유효량의 본 개시내용에 따른 키메라/이-작용성 화합물을, 단독으로, 또는 다른 공지된 약제학적 제제, 자가면역 및/또는 염증 질환 또는 전이성 암 또는 재발성 암을 포함하는 암을 치료하거나 이러한 질환 상태 및/또는 병태와 관련된 2차 효과 및/또는 증상을 개선시키는 데 보조할 수 있는 예시적인 제제와 함께 투여함으로써 치료될 수 있다. 이러한 치료는 또한 다른 통상의 치료요법, 예를 들면, 암의 경우 방사선 치료 또는 수술과 함께 투여될 수 있다.
- [0957] 본 발명의 화합물은, 단독으로 또는 본원에 기술된 바와 같은 다른 제제와 함께, 적절한 경로, 예를 들면, 경구적으로, 비경구적으로, 정맥내로, 피내로, 피하로 또는 액체, 크림, 젤, 또는 고체 형태로 국소적으로, 또는 에어로졸 형태로 투여될 수 있다.
- [0958] 활성 화합물은 치료된 환자에서 심각한 독성 효과를 유발하지 않고, 목적인 징후에 대해 치료학적 유효량으로 환자에게 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 내에 포함된다. 본원에 언급된 상태 모두에 대한 활성 성분의 예시적인 용량은 1일 당 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 예를 들면, 0.1 내지 100 mg/kg, 예를 들면, 1일 당 복용자/환자의 체중 킬로그램 당 0.5 내지 약 25 mg의 범위이다. 일부 예시적인 투여량은 적합한 담체 속에서 약 0.01 내지 3% wt/wt의 범위일 것이다.
- [0959] 화합물은 편리하게는 어떠한 적합한 단위 투여량 형태로, 예를 들면, 그러나 이에 제한되지 않는 단위 투여량 형태 당 1mg 미만, 1 mg 내지 3000 mg, 예를 들면, 5 내지 500 mg의 활성 성분을 함유하는 것으로 투여된다. 약 25 내지 500 mg의 경구 투여량이 흔히 편리하다.
- [0960] 활성 성분은 때때로 약 0.00001 내지 30 mM, 예를 들면 약 0.1 내지 30 μM의 활성 화합물의 피크 혈장 농도 (peak plasma concentration)를 달성하기 위해 투여된다. 이는 예를 들면, 임의로 식염수, 또는 수성 매질 중 활성 성분의 용액 또는 제형의 정맥내 주사에 의해 달성될 수 있거나 활성 성분의 거환(bolus)으로서 투여될 수 있다. 경구 투여는 또한 활성제의 효과적인 혈장 농도를 생성하는 데 적절하다.
- [0961] 약물 조성물 중 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 불활성화, 및 배출 속도 뿐만 아니라 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다른 요인에 의존할 것이다. 투여량 값은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 변할 것임에 주목하여야 한다. 임의의 특수한 대상체의 경우, 특정 투여량 요법을 필요한 개체 및 조성물을 투여하는 또는 이의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조절될 수 있고, 본원에 제시된 농도 범위는 단지 예이며 청구된 조성물의 영역 또는 실시를 제한하는 것으로 의도되지 않아야 함이 추가로 이해되어야 한다. 활성 성분은 1회 투여될 수 있거나, 또는 다양한 시간 간격으로 투여될 다수의 보다 적은 용량으로 분할될 수 있다.
- [0962] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이는 젤라틴 캡슐 내에 봉입될 수 있거나 정제로 타정(compressing)될 수 있다. 경구 치료학적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물 또는 이의 전구 약물 유도체는 부형제와 함께 혼입되어 정제, 트로키제(troche), 또는 캡슐제의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 혼용성인 결합제, 및/또는 보조제(adjuvant) 물질을 조성물의 부분으로서 포함시킬 수 있다.
- [0963] 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 임의의 다음의 성분, 또는 유사한 특성의 화합물: 결합제, 예를 들면, 미세결정성 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들면, 전분 또는 락토스, 분산제, 예를 들면, 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 또는 스테로테(Sterote); 활주제, 예를 들면, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예를 들면, 슈크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들면, 페퍼민트, 메실 살리실레이트, 또는 오렌지 풍미를 함유할 수 있다. 투여량 단위 형태가 캡슐제인 경우, 이는 상기 유형의 물질 외에, 액체 담체, 예를 들면, 지방 오일을 함유할 수 있다. 또한, 투여량 단위 형태는 투여량 단위

의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들면, 당의 코팅, 셸락(shellac), 또는 장 제제(enteric agent)를 함유할 수 있다.

[0964] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 엘릭서르제(elixir), 현탁제, 시럽제, 웨이퍼(wafer), 씹임검(chewing gum) 등의 구성성분으로서 투여될 수 있다. 시럽제는 활성 화합물 외에, 감미제로서의 슈크로스 및 특정 방부제, 염료 및 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다.

[0965] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 목적인 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 목적인 작용을 보충하는 물질, 예를 들면, 다른 항암제, 소염제, 면역억제제, 항생제, 항진균제, 또는 항바이러스 화합물과 혼합될 수 있다. 개시내용의 특성의 양태에서, 본 개시내용에 따른 하나 이상의 키메라/이작용성 MIF 결합 화합물은 본원에 달리 기술된 바와 같은, 다른 항암제 및/또는 다른 생물활성제와 함께 공투여된다.

[0966] 비경구, 피내, 피하, 또는 국소 적용을 위해 사용된 액제 또는 현탁제는 다음의 구성성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들면, 주사용 수, 식염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항세균제, 예를 들면, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들면, 아스코르브산 또는 아황산나트륨; 킬레이팅제, 예를 들면, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들면, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 강직성의 조절을 위한 제제, 예를 들면, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 앰플(ampoule), 1회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이알(vial) 내에 봉입(enclosing)될 수 있다.

[0967] 정맥내로 투여된 경우, 담체는 때때로 생리학적인 식염수 또는 포스페이트 완충된 식염수(PBS)이다.

[0968] 특성의 실시양태에서, 활성 화합물은 신체로부터의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호할 담체를 사용하여, 예를 들면, 제어된 및/또는 지속된 방출 제형, 예를 들면, 인플란트(implant) 및 미세캡슐화된 전달 시스템으로 제조된다. 생체분해가능한, 생체적합성 중합체, 예를 들면, 에틸렌 비닐 아세테이트, 다가무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형을 제조하기 위한 방법은 당해 분야의 숙련자에게 익숙할 것이다.

[0969] 리포솜 현탁액 또는 콜레스토솜(cholestosome)은 또한 약제학적으로 허용되는 담체일 수 있다. 이는 예를 들면, 미국 특허 제4,522,811호(이는 이의 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같이, 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면, 리포솜 제형은 적절한 액체(들)(예를 들면, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을 무기 용매에 용해하고, 이후 무기 용매를 증발시켜, 용기의 표면에 건조된 지질을 남김으로써 제조할 수 있다. 활성 화합물의 수용액은 이후 용기(container) 내로 도입시킨다. 이후, 용기를 손으로 휘저어서 용기의 측면으로부터 지질 물질을 유리시키고 지질 응집체를 분산시켜, 리포솜 현탁액을 형성시킨다.

[0970] **화학적 합성**

[0971] 본원에 첨부된 **도 1, 7, 및 13**은 치료학적 및/또는 진단학적 목적을 위해 원치않는 순환하는 단백질에 결합하여 이를 감소 및/또는 제거하는 데 활성을 나타내는 본 개시내용에 따른 예시적인 화합물을 확인한다. 이러한 화합물은 이에 ASPGR 그룹, 예를 들면, GN₃ 또는 AcF3-3 그룹이 1 내지 100개의 에틸렌 글리콜 그룹, 보다 흔히 1 내지 15개의 에틸렌 글리콜 그룹, 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 그룹, 흔히 [CON] 그룹을 통해 임의로 부착된 2 내지 10개의 에틸렌 글리콜 그룹, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 1,2,3-트리아졸 또는 다른 [CON] 그룹을 함유하는 링커를 통해 공유결합으로 부착된 MIF, 항-DNP IgG, 또는 IgG 결합 모이어티를 기반으로 한다.

[0972] **도 16**은 알킬닐 전구체(예컨대, **도 5**의 NVS 알킬 전구체) 상에 축합되어 이작용성 분자를 제공하는 데 사용될 수 있는 카복실산 캡핑된(capped) 중간체를 제공할 수 있는 아지드/아미드 카복실산 끝 캡핑된(end capped) PEG 링커 중간체의 합성을 나타낸다.

[0973] **도 17**은 PEG 분자의 하이드록실 아지드로의 전환을 위한 일반적인 방법을 기술한다. PEG 화합물은 감온에서 토실화되고(TsCl, DCM, 염기의 존재하에서) 비-친핵성 용매 속에서 승온에서 나트륨 아지드와 추가로 반응한다. 최종 아지도알코올은 후속적인 도에서 사용된다.

[0974] **도 18**은 중간체 아지도 알코올에 이르기 위해 동일한 합성 단계를 사용하는 출발하는 PEG 분자로부터 메실화된 아지드의 합성을 기술한다. 이는 이후 피리딘 속에서 MsCl로 처리하여 최종 화합물을 생성한다.

[0975] **도 19**는 PEG를 통해 말단 아민에 연결된 GalNAc ASGPR 리간드를 기술한다. 펜타아세틸 갈락토스아민은 DCE 속에

서 승온에서 TMSOTf와 반응하여 비사이클릭 중간체를 생산하고, 이는 이후에 아지도 알코올과 반응하여 아지도 중간체(TMSOTf, DCE)를 생성한다. 이후에, 이러한 분자는 스타우딩저 환원반응(Staudinger reduction)에 적용되어 후속적인 도에서 사용되는 아민을 수득한다.

- [0976] **도 20**은 보다 높은 친화성의 비사이클릭 ASGPR 리간드의 합성을 나타낸다. 갈락토스 펜타아세테이트는 HBr/AcOH로 처리하여 브롬화된 중간체를 수득하고, 이는 Zn 및 CuSO₄(물/AcOH)로 처리하여 갈락탈을 수득한다. 이는 감온(MeCN)에서 암모늄 세륨 니트레이트 및 나트륨 아지드로 처리하여 이치환된 중간체 화합물을 수득한다. 이후에, 이를 강 염기(NaOMe/MeOH)로 처리하여 트리올 아지드 중간체를 수득한다. 이러한 화합물은 완전히 실릴화시킨 다음(TMSCl/pyr) 1급 알코올을 탈보호시키고(탄산칼륨, MeOH, 저온) 산화시킨다(데스-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin Periodinane), DCM). 강 염기(NaOEt/HOEt) 및 파라포름알데하이드를 사용한 처리로 테트라졸 중간체를 수득하며, 이는 강산(H₂SO₄/물) 속에서 폐환시켜 비사이클릭 아지드 리간드를 수득한다.
- [0977] **도 21**은 비사이클릭 ASGPR 리간드의 트리플루오로-아세테이트 유도체의 합성을 나타낸다. 트리올 아지드는 환원시켜(Pd/C, MeOH) 중간체 아미드를 수득하고, 이는 이후 트리플로로아세트산 무수물로 피아실화시킨다. 에스테르는 강 염기(NaOMe/HOMe)로 가수분해하여 중간체 아미드를 수득하고, 이는 승온에서 DMF 중 캄포르술폰산의 존재 하에서 디메톡시프로판을 사용하여 보호한다. 이는 이후에 강 염기(NaH/DMF)의 존재하에 메실화된 아즈디오 알코올과 반응시켜 중간체 아지드를 수득하고 이는 환원시켜(린들라 촉매(Lindlar's catalyst), MeOH) 최종 아민을 수득한다.
- [0978] **도 22**는 1가 링커에 대한 MIF-표적화 링커의 합성을 나타내고, 이는 앞서의 도에 기술된 바와 같은 유사한 방법을 통해 합성된다. boc-보호된 메틸 에스테르는 DCM 중 TFA로 탈보호시킨 다음, MIF-표적화 카복실산(HBTU, DIPEA, DMF)에 커플링시킨다. 강 염기(NaOH/디옥산/H₂O)를 사용한 후속적인 가수분해로 MIF-표적화 카복실산을 수득한다.
- [0979] **도 23**은 디-카복실산 MIF 표적화 모티프(targeting motif)의 합성을 나타내고, 이는 앞서의 도에 기술된 바와 같이 합성된다.
- [0980] **도 24**는 트리스 염기-유도된 3가 링커의 합성을 나타낸다. 트리스 염기는 염기의 존재하에 디-t-부틸 디카보네이트로 처리하여 boc 보호된 티올을 수득하고, 이는 이후 염기(디옥산/H₂O)의 존재하에 아크릴로니트릴과 반응시켜 트리니트릴 중간체를 수득한다. 이는 이후 메탄올 속에서 강산을 사용한 처리를 통해 메틸 에스테르로 전환시킨다. 아민은 이후 DCC-매개된 아미드 형성을 통해 Cbz-글리신과 반응시키고, 탈보호시켜 후속적인 도에서 사용되는 트리카복실산을 수득한다.
- [0981] **도 25**는 3개의 GalNAc ASGPR 리간드를 사용하는 ASGPR-표적화 모이어티의 합성을 기술한다. 트리카복실산은 아민-말단화되고 보호된 GalNAc(HBTU 및 DIPEA)의 존재하에 아미드 결합 형성과 반응시킨 다음, 환원(Pd/C, 용매)시키고 강 염기(NaOMe/MeOH)로 처리하여 탈보호한다.
- [0982] **도 26**은 앞서의 도에 기술된 바와 같이 합성된, 트리-카복실산 MIF 표적화 모티프의 합성을 나타낸다.
- [0983] **도 27**은 카복실산을 함유하는 아지도 반응물과 반응시켜(앞서의 도에 제시된 바와 같이) MIF-NVS-카복실산 캡핑된 반응물을 제공함으로써 이작용성 화합물을 생산할 수 있는 MIF NVS 알킨 전구체의 합성을 나타낸다.
- [0984] **도 28**은 카복실산에서 종결되는 MIF-표적화 모이어티의 합성을 나타낸다. 2-클로로퀴놀린-6-올은 염기(DMF, 승온)의 존재하에 에틸 4-브로모부타노에이트와 반응시킴으로써 아릴 클로라이드를 수득하고, 이는 이후 승온에서 에틸닐트리메틸실란과의 소노가시라 커플링(Sonogashira coupling)을 겪는다. 중간체 실릴화된 화합물은 TBAF(DCM/THF)로 탈보호된다. 이후 클릭 반응(click reaction)으로 알킨 중간체와 반응계 내(*in situ*) 합성된 4-아지도-2-플루오로페놀 사이에 트리아졸을 형성시켜 에틸 에스테르 중간체를 수득하고 이는 강 염기(NaOH/디옥산)로 가수분해하여 카복실산을 수득하고 이는 후속 도에서 사용한다.
- [0985] **도 29**는 ASPGR-표적화 아민의 DMF 속에서 HBTU-매개된 커플링을 통한 이작용성 분자 MIF-NVS-PEGn-GN3 및 반응물 아지도 PEG-카복실산을 알킨 말단화된 PEG 그룹을 함유하는 MIF 모이어티 상에 축합시킴에 의해 MIF-표적화 카복실산을 먼저 형성시킴으로써 제조된 MIF 표적화 카복실산의 합성을 기술한다.
- [0986] **도 30**은 ASGPR-표적화 아민 및 MIF-표적화 카복실산의 HATU-매개된 커플링(DMF, DIPEA)을 통한 이작용성 분자 MIF-GN3 및 MIF-PEGn-GN3의 합성을 기술한다.
- [0987] **도 31**은 1개의 비사이클릭 ASGPR AcF3 리간드를 함유하는, 이작용성 분자 표적화 MIF 및 ASGPR의 합성을 기술한다. MIF-결합 모노-카복실산은 HBTU, DIPEA, 아민 말단화된 리간드, 및 DMF로 처리하여 아미드를 수득하고, 이

는 이후 1M HCl로 탈보호시켜 최종 생성물을 수득한다.

- [0988] **도 32**는 2개의 비사이클릭 ASGPr 리간드를 함유하는, 이작용성 분자 표적화 MIF 및 ASGPr의 합성을 기술한다. 이는 상기 기술된 바와 같이 합성된다.
- [0989] **도 33**은 3개의 비사이클릭 ASGPr 리간드를 함유하는, 이작용성 분자 표적화 MIF 및 ASGPr의 합성을 기술한다. 이는 상기 기술된 바와 같이 합성된다.
- [0990] **도 34**는 DNP-GN3의 합성을 나타낸다. 2,4-디니트로 클로로벤젠을 약 염기의 존재하에서 아미노 카복실산으로 처리하여 디-니트로 아일린 카복실산 중간체를 수득한다. 추가의 단계는 앞서의 분자에 대해 기술된 바와 같이 수행하였다.
- [0991] **도 35**는 DNP-AcF3-3의 합성을 나타내며, 이는 앞서의 화합물과 유사한 방법으로 수행하였다.
- [0992] **도 36**은 IBA-GN3을 수득하는 데 사용된 합성식을 나타낸다. 펜타에틸렌 글리콜을 염기의 존재하에서 토실 클로라이드로 처리하여 모노-토실화된 알코올을 수득하고, 이는 이후에 승온에서 나트륨 아지드로 처리하여 아지도 알코올을 수득하였다. 이러한 화합물은 이후에 존스 시약(Jones reagent)을 사용하여 산화시킨 다음 수소 대기 하에 탄소상 팔라듐(Palladium on carbon)으로 환원시켜 카복실산-아민을 수득한다. 별도로, 인돌 부티르산을 N-하이드록시석신이미드, EDC, 및 DIPEA로 처리하여 NHS-에스테르 인돌을 수득하고, 이는 이후에 상기 카복실산-아민과 반응시켰다. 생성물은 다시 N-하이드록시석신이미드, EDC, 및 DIPEA와 반응시켜 NHS 에스테르를 수득하였다. 이러한 NHS 에스테르는 NH2-GN3와 반응시키고, 이는 앞서 기술된 바와 같이 제조하였다. 후속적으로 아미드를 MeOH 중 NaOMe로 탈보호시켜 화합물 IBA-GN3을 수득하였다.
- [0993] **도 37**은 트리아진-GN3의 합성을 나타낸다. 시아누릭 클로라이드를 THF 및 디이소프로필에틸아민 중 (4-(메톡시 카보닐)페닐)메탄암모늄으로 -78°C에서 처리하여 일-치환된 생성물을 수득하였다. 이는 이후에 실온에서 사이클로헥실메탄아민으로 처리하여 제2 치환을 생성하였다. 최종 치환은 승온에서 (1S,2S,4R)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민으로 달성하여 삼치환된 트리아진을 수득하였다. 수산화리튬으로 탈보호한 후 일보호된 디아민으로 아미드 커플링시켜 Boc-보호된 유도체를 수득하고, 이는 탈보호하고 글루타르산 무수물과 반응시켜 카복실산을 수득하고 이는 표준 커플링 조건을 사용하여 NHS 에스테르로 전환시켰다. 이는 NH2-GN3과 반응시켜 최종 생성물을 수득하였다.
- [0994] **도 38**은 FcIII-GN3에 접근하기 위해 사용된 반응식을 나타낸다. 헥실릴 펩타이드를 표준 고체 상 펩타이드 합성 기술을 사용하여 제조하였다. 펩타이드를 시약 L을 사용하여 Rink 수지(Rink resin)로부터 제거한 다음, 공기 하에 MeOH 중 중탄산암모늄 완충제(pH 8 내지 9)를 사용하여 산화시킴으로써 사이클릭 펩타이드를 수득하였다. 펩타이드를 앞서 기술된, GN3-아지드와 반응시켜, 생성물 트리아졸 FcIII-GN3을 수득하였다.
- [0995] **도 39**는 FcIII-4c-GN3에 접근하는 데 사용된 합성식을 나타내며, 이는 상기 기술된 방법을 사용하여 달성하였다.
- [0996] **도 40 내지 도 43**은 당의 2-아민에서 상이한 치환을 지닌 3개의 비사이클릭 ASGPr 리간드를 함유하는, MIF 및 ASGPr을 표적화하는 이작용성 분자의 합성을 기술한다. 이는 첨부된 도면에 제시된 바와 같이 상기 기술된 유사한 방법을 통해 합성한다.
- [0997] **도 44**는 화합물 MIF-18-3의 합성을 나타낸다. 트리-아실 갈락탈을 메탄올 중 암모니아로 탈보호시킨 다음, 트리-벤질을 염기의 존재하에서 벤질브로마이드로 보호한다. 알켄을 밤새 THF/H2O 중 HCl로 가수분해한 다음, PCC로 산화시켜 알데하이드를 수득하였다. 이후에, 나트륨 아지드를 저온에서 KHMDS 및 TIBSN3와 함께 카보닐에 알파 첨가하였다. 이후에, 중간체를 THF 및 톨루엔 속에서 p-OMePhMgBr로 처리하여 중간체 알코올을 수득하고, 이는 이후 감온에서 BF3-Et2O의 존재하에 Et3SiH를 사용하여 환원시켰다. 이후에, 수득되는 아지드를 수소 대기 하에 린들라 촉매(Lindlar's catalyst)로 환원시켜 상응하는 아민을 수득하고, 이는 피리딘 중 트리플루오로아세트산으로 아실화시켰다. 이후에, 벤질 그룹을 환류에서 MeOH 속에서 탄소상 Pd(OH2)으로 제거하고, 수득되는 트리-올을 아세탈로서 승온에서 디메톡시프로판 및 캄포르설폰산으로 보호하였다. 합성의 나머지는 앞서의 분자에 대해 기술된 바와 같이 수행하였다.
- [0998] **도 45**는 화합물 MIF-31-3의 합성을 나타낸다. 갈락토스아민 하이드로클로라이드를 아세트산 무수물로 완전히 보호한 다음, BF3 에트레이트(etherate)의 존재 하에 알릴 알코올로 처리하여 알릴 중간체를 수득하였다. 피리딘 중 피발로일 클로라이드를 사용한 처리로 di-Piv 보호된 중간체를 수득하고, 이는 트리플릭 무수물로 처리하고 후속적으로 승온에서 수 중 가수분해에 적용시켰다. 피발로일 그룹을 MeOH 중 NaOMe로 처리함으로써 제거하여

알릴 트리올 중간체를 수득하였다. 후속적인 단계는 앞서의 분자에 대해 기술된 바와 같이 수행하였다.

- [0999] **도 46**은 화합물 MIF-15-3의 합성을 나타내며, 이는 상기 기술된 화합물과 유사한 과정을 사용하여 합성하였다.
- [1000] **도 47**은 화합물 MIF-19-3의 합성을 나타낸다. 분자는 THPTA, 황산구리, 물, 및 아스코르브산나트륨의 존재하에서 메탄올 중 트리아지드와 프로피올산 사이의 말기 단계 트리아졸-형성 클릭 반응을 통해 합성한다. 모든 다른 반응은 상기 기술된 바와 같이 수행한다.
- [1001] **도 48**은 화합물 MIF-16-3의 합성을 나타내며, 이는 상기 기술된 화합물에 대해 유사한 과정을 사용하여 합성하였다.
- [1002] **도 49**는 화합물 MIF-20-3의 합성을 나타내며, 이는 상기 기술된 화합물과 유사한 과정을 사용하여 합성하였다.
- [1003] **도 50**은 화합물 MIF-14-3의 합성을 나타내며, 이는 상기 기술된 화합물과 유사한 과정을 사용하여 합성하였다.
- [1004] **도 51**은 화합물 MIF-21-3의 합성을 나타내며, 이는 상기 기술된 화합물과 유사한 과정을 사용하여 합성하였다.
- [1005] **도 52 내지 도 66**은 다양한 ASGPRBM 모이어티를 지닌 다수의 MIF-결합 화합물의 합성을 나타낸다. 이는 상기 나타낸 것과 유사한 방법을 통해 합성한다.

[1006] **실시예**

[1007] 본 명세서는 다음의 실험 실시예를 참고로 상세히 추가로 기술한다. 이러한 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 명시되지 않는 한 제한 하는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 명세서는 어떠한 방식으로든 다음의 실시예에 제한되는 것이 아니라, 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 및 모든 변화를 포함하는 것으로 고려되어야 한다.

[1008] 적절한 단백질 절개(section) 및 턴오버(turnover)는 항상성을 유지하기 위한 필수적인 공정이다. 분비를 위해 표적화된 새로이 합성한 단백질을 먼저 소포체로 트래픽킹(trafficking)시키고, 여기서 이는 시알산에서 종결되는 N-연결된 글리칸 쇄로 해독후 변형된다(1). 단백질이 노화되면서, 말단 시알산 잔기는 순환하는 내인성 글리코시다제에 의해 제거된다(2). 이러한 천연 단백질 노화 공정은 갈락토스 및 N-아세틸갈락토스(GalNAc) 잔기를 차폐하지 못하며, 이는 간세포의 표면에서 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)에 결합한다(3-5).

[1009] ASGPR은 GalNAc 잔기를 지닌 노화된 순환하는 단백질을 라이소솜으로 트래픽킹함으로써 노출된 GalNAc 잔기를 지닌 노화된 순환하는 단백질을 순환으로부터 제거하는 C-형 렉틴이다. 단백질 표면에 나타난 다수의 갈락토스 또는 GalNAc 잔기는 ASGPR에 대한 고-친화성 결합 및 이에 의한 후속적인 세포내이입에 필수적이다(6,7). 이러한 단백질이 세포내이입되면, 이는 엔도솜으로부터의 갈슘의 고갈을 통해 ASGPR로부터 방출되어 pH에서의 감소로 인해 결합 부위 내에서 아미노산 양성자화 변화를 변화시키고(12); ASGPR은 간세포 표면으로 역 재순환한다(13). 세포내이입된 단백질은 말기 엔도솜으로 트래픽킹되며, 이는 라이소솜과 융합된다. 라이소솜 프로테아제는 이후 세포내이입된 단백질을 분해하고, 궁극적으로 이를 순환으로부터 제거한다(14).

[1010] 비-글리코실화된 단백질은 ASGPR에 대한 천연 표적인 것으로 알려져 있지 않다. 하나의 이러한 단백질은 가능한 촉매 활성을 지닌 12.5 kDa 단백질의 대식구 억제 인자(MIF)이다(15). MIF의 유전적 고갈 또는 항체 중화는 패혈증(sepsis)(16), 다발 경화증(17), 류마티스 관절염(18), 및 화상 회복(burn recovery) 회복(21) 모델에서 긍정적인 결과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 단백질에 대한 엔도솜-라이소솜 분해 경로로의 통로로서 ASGPR의 이점을 취하는 순환하는 MIF를 분해하기 위한 이작용성 분자가 제안되었다. MIF-AcF2 및 MIF-AcF3에서 비사이클릭 ASGPR-결합 분자는 ASGPR에 대해 고 친화성 결합체로서 이미 보고되었다(22, 23).

[1011] **실시예 1: 생물학적 데이터**

[1012] 실시예 1에서, 일부 실시양태에 따른 예시적인 화합물을 시험하여 이의 생물학적 활성을 결정하였다. 활성 화합물은 이의 **도 1, 도 7 및 도 13**에 나타나 있다. 생물학적 실험의 결과는 본원의 하기에 기술되어 있다.

[1013] **도 1**은 본 개시내용에 따른 예시적인 화합물을 나타낸다. 도는 화합물 3w(MIF 억제를 위한 음성 대조군), **MIF-NVS-PEGnGN3, MIFGN3, MIF-PEGnGN3, MIF-AcF3-1, MIF-AcF3-2 및 MIF-AcF3-3**을 개시함에 주목한다. PEG 링커에서 n은 때때로 1 내지 12, 예를 들면, 1 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6, 2 내지 5의 범위 또는 1, 2, 3 또는 4이다.

[1014] 실험에서, 이의 결과는 **도 2**에 나타내며, A. 인간 MIF에 결합하는 MIF-FITC의 형광 분극 분석은 본 개시내용의 MIF-결합 모이어티가 MIF에 결합함을 나타낸다. B. 이작용성 분자 WJ-PEG4-GN3, WJ-PEG2-GN3, 및 NVS-PEG3-GN3

은 MIF-FITC와 완전히 결합하였고, 이는 이작용성 분자가 인간 MIF에 결합하는 능력을 보유하고 있음을 나타낸다.

- [1015] 실험에서, 이의 결과는 도 3에 나타내며, 이작용성 분자는 배양물 HepG2 세포의 상청액으로부터 인간 MIF를 고갈시킬 수 있었다. 요약하면, 인간 MIF(100 nM)를 음성 대조군 MIF 억제제 3w 뿐만 아니라 이작용성 분자 MIF-NVS-PEGn-GN3, MIF-GN3, MIF-PEGn-Gn3, MIF-AcF3-1, MIF-AcF3-2, 및 MIF-AcF3-3의 존재하에서 세포 배양 배지에 첨가하였다. 모든 분자는 공지된 MIF-결합 리간드를 이용하였다. 실험은 96 웰 플레이트(well plate)(대략적인 표면적 .3 cm²)에서 수행하였다. HepG2 세포를 RPMI 배지에서 90% 컨플루언시(confluency)로 성장시킨 다음, PBS(2x)로 세척하고 100 nM huMIF(Cayman Chemical) 및 화합물(적용가능한 경우)을 함유하는 혈청-유리된 배지(optimem + .1% BSA, + Pen/Strep)로 처리하였다. 화합물을 DMSO 중 1mM 스톱 용액으로부터 희석하였다. 24시간 후, 상청액의 샘플(2 uL)을 수집하고, 1:100으로 희석시키고, 샌드위치 ELISA(및 화합물의 존재 또는 부재하에 24시간 동안 항온처리)에 의해 MIF 함량에 대해 분석하였다. 남아있는 MIF 수준을 샌드위치 ELISA(바이올레전드(biollegend) 모노클로날 항-MIF 및 바이오티닐화된 항-MIF 항체)로 결정하였다. 데이터는 적어도 3개의 생물학적 반복물의 평균을 나타내고, 오차 바아는 표준 편차를 나타낸다. 24시간 후, MIF의 95.3% 이하가 세포 배양 배지로부터 고갈되었다(MIF-AcF3-3의 경우에).
- [1016] 도 4는 HepG2 세포에 의해 내재화된 MIF가 라이소솜으로 트래피킹되는지의 여부를 결정하기 위한 실험의 결과를 나타낸다. 이러한 실험에서, 세포는 200 nM MIF-GN3와 함께 100 nM의 농도에서 rhuMIF(Cayman)와 함께 항온처리하였다. 12시간 후, 세포를 포름알데하이드로 고정시키고, 투과시키고, 항-Lamp2 항체(마우스 모노클로날, Abcam), 폴리클로날 토끼 항-MIF 항체(Thermo) 및 Alexa-488 표지된 항-마우스 항체 및 Alexa 568-표지된 항-토끼 항체로 프로브화(probing)하였으며, 라이소솜 내에서의 내재화(internalization)를 입증한다.
- [1017] 도 5는 MIF-GN3이 마우스로부터 주사된 인간 MIF의 고갈을 매개함을 나타낸다. 인간 MIF는 마우스에서 대략 40분의 반감기를 갖는다. 본 실험에서, 인간 재조합 MIF(Cayman chemical)를 마우스 내로 주사 양성 대조군으로서 사용된, 항-DNP IgG와 함께 동시-주사(co-injection)하였다. 특히, 누드 마우스(nude mouse)에게 5 µg의 재조합 인간 MIF 및 주사 대조군으로서 200 µg의 항-DNP IgG를 주사하였다(도 4). 이후에, MIF-GN₃을 나타낸 농도에서 주사하고 2시간의 과정에 걸쳐 20분 마다 채혈하였다. 혈청을 1:100으로 희석시키고 샌드위치 ELISA(바이올레전드 모노클로날 항-MIF 및 바이오티닐화된 항-MIF 항체)로 MIF 함량에 대해 분석하였다. 주사된 IgG의 수준은 시험 그룹 사이에서 유의적으로 상이하지 않았다. MIF-GN₃으로 처리한 마우스에서, huMIF 수준에서 20 ng/ml 이하의 중간 증가가 관찰된 반면, PBS 음성 대조군을 주사한 마우스에서는, 150 ng/ml 이하의 혈청 수준이 관찰되었고, 이는 MIF-GN₃의 투여 결과로서 huMIF 수준에서 실제적인 감소를 입증한다.
- [1018] 도 6은 MIF-GN3이 전립선 암의 마우스 모델에서 종양 성장을 지연시킬 수 있음을 나타낸다. 본 실험에서, 누드 마우스에 PC3 인간 전립선 암 세포를 이식하였다. 이후에, 비-이작용성 MIF 억제제(3w), 항-MIF 항체, 또는 MIF-GN3을 사용한 처리를 즉시 개시하였다. MIF-GN3은 MIF-중화 항체와 비교하여, 실험 과정에 걸쳐 종양 성장을 지연시켰다. 3w는 종양 성장을 억제하지 않았고, 이는 치료학적 효능에 대해 분해하는 MIF의 필수성을 입증한다.
- [1019] 도 7은 항-DNP IgG 및 ASGPR에 결합하는 이작용성 분자인, 분자 DNP-GN3 및 DNP-AcF3-3을 나타낸다. 이러한 화합물은 하기 기술된 바와 같이 수개의 실험에서 사용하였다.
- [1020] 도 8은 DNP-GN3 및 DNP-AcF3-3이 HepG2 세포와 항-DNP 사이에서 삼원 복합체의 형성을 매개함으로써, 분자의 이작용성 특성을 입증함을 나타낸다. 본 실험에서, ASGPR-발현 HepG2 세포는 이작용성 분자 및 alexa-488 표지된 항-DNP(Thermo)와 함께 항온처리하였다. 관독은 세포 집단의 평균 형광성 강도이다. 형광성은 유동 세포분석기를 사용하여 측정하였다.
- [1021] 추가의 실험에서, 도 9에 나타낸 결과는 DNP-GN3 및 DNP-AcF3-3이 HepG2 세포에 의한 alexa 488-표지된 항-DNP의 흡수를 매개함을 나타낸다. 본 실험에서 수행된 검정은 MIF 흡수에 대해 상기 기술된 바와 같았다. 관독은 6시간 후 Alexa 488-양성 세포의 퍼센트이다. 형광성은 유동 세포분석기를 사용하여 측정하였다.
- [1022] 도 10은 DNP-GN3 및 DNP-AcF3-3이 alexa 568 표지된 항-DNP의 말기 엔도솜 및 라이소솜으로의 국재화를 매개함을 나타낸다. 본 실험은 MIF 공국재화 연구(colocalization study)에 대해 상기 기술된 바와 같이 수행하였다.
- [1023] 도 11에 나타낸 실험 결과는 DNP-AcF3-3이 HepG2 세포에서 alexa 488-표지된 항-DNP의 분해를 매개함을 나타낸다. 본 실험에서, 세포는 1 uM의 alexa 488-표지된 항-DNP(Thermo) 및 200 nM의 DNP-AcF3-3과 함께 항온처리하

였다. 세포를 주어진 시간에 분해(프로테아제 억제제를 함유하는, PBS 중 RIPA)하고 SDS-PAGE 겔로 분석하였다. 판독은 단백질 단편의 형광성이다.

[1024] 도 12에 나타난 결과는 DNP-GN3이 마우스 혈청으로부터 항-DNP의 고갈을 매개함을 입증한다. 마우스에게 0일째에 항-DNP를 주사한 다음, 주어진 화합물로 6일 동안 매일 처리하였다. 혈청 IgG 수준을 ELISA로 측정하였다. DNP-(OH)₃은 비-이작용성 대조군 분자로 사용한다.

[1025] 도 13은 IgG-분해 분자 IBA-GN3, 트리아진-GN3, FcIII-GN3, 및 FcIII-4c-GN3의 구조를 나타낸다.

[1026] 도 14는 FcIII-GN3이 HepG2 세포 내로 인간 IgG의 흡수를 매개함을 나타낸다. 본 실험은 상기 기술된 바와 같이 수행하였다.

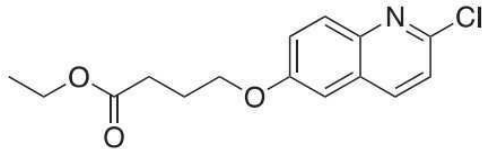
[1027] 도 15는 FcIII-GN3이 HepG2 세포에서 말기 엔도솜으로 IgG의 국제화를 매개함을 나타낸다. 실험은 상기 기술된 바와 같이 수행하였다.

[1028] **실시예 2: 실험 화학**

[1029] 실시예 2에서, 일부 실시양태에 따른 예시적인 화합물의 합성 및 특성화가 기술될 것이다.

[1030] **실시예 2-1. MIF 결합 분자(도 13)**

[1031] **실시예 2-1-1: MIF-1**



[1032]

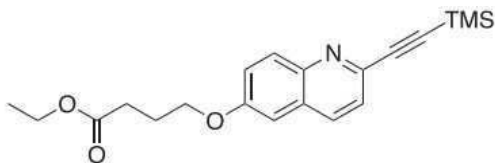
[1033] 2-클로로퀴놀린-6-올(1.00 g, 5.57 mmol) 및 K₂CO₃(1.53 g, 11.1 mmol, 2.0 eq)를 DMF(20 mL)에 용해시켰다. 이후에, 에틸 브로모부테레이트(1.63 g, 1.2mL, 8.35 mmol, 1.5eq)를 첨가하고 혼합물을 80° 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 내로 희석시키고 물(2x) 및 식염수(3x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 화합물 30을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[1034] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 5H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H).

[1035] ¹³C NMR (101 MHz, cdc₁₃) δ 173.24, 157.46, 148.18, 143.87, 137.83, 130.05, 128.06, 123.40, 122.67, 106.20, 77.48, 77.16, 76.84, 67.30, 60.69, 30.87, 24.63, 14.39.

[1036] HRMS: [M+H]⁺ 예측치: 294.090, 실측치: 294.11

[1037] **실시예 2-1-2: MIF-2**



[1038]

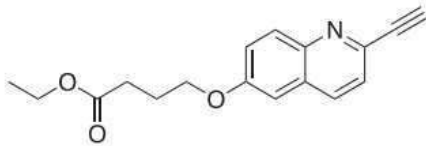
[1039] 화합물 30(1.52 g, 5.17 mmol)을 THF(20 mL) 및 트리에틸아민(2.88 mL, 20.7 mmol, 4 eq)에 용해하였다. 이후에, 요오드화구리(I)(49.0 mg, .258 mmol, .05 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂(181 mg, .258 mmol, .05 eq), 및 TMS-아세틸렌(1.07 mL, 762 mg, 7.75 mmol, 1.5 eq)를 첨가하고 반응물을 압력하에 65° 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 실리카(헥산 중 50% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 화합물 31을 수득하였다.

[1040] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.15 (dt, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.30 (s, 9H).

[1041] ^{13}C NMR (151 MHz, cdCl_3) δ 173.07, 124.73, 105.65, 67.11, 60.51, 30.67, 24.42, 14.21, -0.27.

[1042] HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 예측치: 356.168, 실측치: 356.505

[1043] **실시예 2-1-3: MIF-3**



[1044]

[1045] 과정

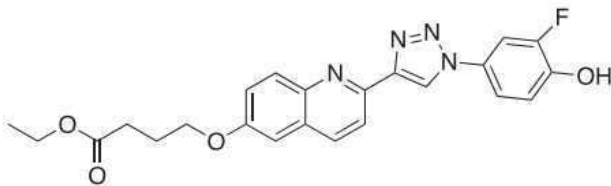
[1046] 화합물 31(1.57 g, 4.42 mmol)을 DCM(45 mL)에 용해하고 TBAF(5.3 mL, THF 중 1M, 5.30 mmol, 1.2 eq)를 적가하였다. 1분 교반한 후, 10% 시트르산(50 mL)을 첨가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다. 유기 상을 물(1x)로 세척하고, 건조하고, 증발시켜 화합물 32를 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[1047] ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.15 (p, $J = 6.6, 6.0$ Hz, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.47 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H).

[1048] CNMR: ^{13}C NMR (151 MHz, cdCl_3) δ 173.06, 137.60, 129.91, 128.64, 124.50, 123.18, 122.48, 105.99, 105.58, 77.20, 76.99, 76.77, 67.12, 60.51, 59.14, 30.67, 24.42, 24.22, 19.80, 14.21, 13.69.

[1049] HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 예측치: 284.129, 실측치: 284.327

[1050] **실시예 2-1-4: MIF-4**



[1051]

[1052] 2-플루오로-4-요오도페놀(126 mg, 0.529 mmol) 및 나트륨 아지드(38 mg, 0.528 mmol, 1.0 eq)를 DMSO(2.5 mL)에 용해하고 2시간 동안 70° 에서 교반하였다. 이후에, 화합물 32(150 mg, 0.529 mmol, 1 eq), 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(11 mg, .079 mmol, .15 eq), 아스코르브산나트륨(10 mg, 0.053 mmol, 0.1 eq), 요오드화구리(I)(15 mg, .079 mmol, .15 eq), 및 H₂O(2.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70° 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 H₂O(1x) 및 염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시키고, 실리카(DCM/EtOAc) 상에서 정제하여 화합물 33을 수득하였다.

[1053] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 11.6, 2.6$ Hz, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 3H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

[1054] ^{13}C NMR (151 MHz, dmsO) δ 172.96, 156.95, 151.95, 150.34, 148.62, 145.98, 143.82, 136.47, 130.40,

129.01, 123.19, 121.83, 119.06, 118.62, 117.31, 109.87, 109.72, 107.12, 67.43, 60.35, 49.03, 40.48, 40.36, 40.22, 40.09, 39.95, 39.81, 39.67, 39.53, 30.61, 24.58, 23.48, 14.56, 13.93.

[1055] HRMS: 예측치: 437.163, 실측치: 437.164

[1056] 실시예 2-1-5: MIF-5



[1057]

[1058] 화합물 33(90 mg, .206 mmol)을 디옥산(6 mL) 및 2M NaOH(3 mL)에 용해하였다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, 이 시간에 반응물을 물로 희석하고 pH를 1M HCl로 3 내지 4로 조정하였다. 혼합물을 4° 로 냉각시키고 여과하여 화합물 34를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1059] 실시예 2-2. GaINAc 스페이서(도 14)



[1060]

[1061] 트리에틸렌 글리콜(17.5 mL, 19.7 g, 131.13 mmol, 5 eq)을 DCM(150 mL) 및 트리메틸아민(5.48 mL, 3.98 g, 1.5 eq)에 용해하고 0° 로 냉각시켰다. 이후에, TsCl(5.00 g, 26.23 mmol, 1 eq)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM 내로 희석시키고 물(3x) 및 염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물(crude product)을 실리카(DCM 중 0 내지 5% MeOH) 상에서 정제하여 화합물 64(6.89 g, 22.6 mmol)를 85% 수율로 수득하였다.

[1062] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.71 (td, *J* = 5.3, 4.3 Hz, 4H), 3.66 - 3.55 (m, 6H), 2.45 (s, 3H).

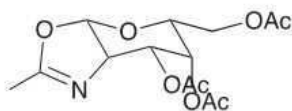
[1063] ¹³C NMR (101 MHz, cdc₁₃) δ 144.98, 133.09, 129.95, 128.09, 72.58, 70.91, 70.44, 69.28, 68.84, 61.88, 21.76.



[1064]

[1065] 화합물 64(2.00 g, 6.57 mmol) 및 나트륨 아지드(.470 g, 7.23 mmol, 1.1 eq)를 DMF(40 mL)에 용해하고 밤새 60° 에서 교반하였다. 이후에 25 mL의 DMF를 회전 증발로 제거하고, 수득되는 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 유기 상을 염수(3x)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 실리카(DCM 중 0 내지 5% MeOH) 상에서 정제하여 화합물 65(932 mg, 5.32 mmol)를 81% 수율로 수득하였다.

[1066] 실시예 2-3. GaINAc ASGPR 리간드(도 15)

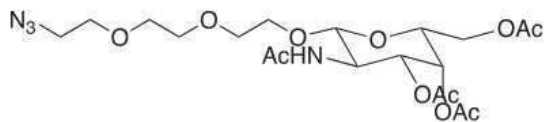


[1067]

[1068] 갈락토스아민 펜타아세테이트(100 mg, .257 mmol)를 디클로로에탄(1 mL)에 용해하고 실온에서 교반한 후 TMSOTf(70 μL, 86.0 mg, .387 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응물을 50° 에서 90분 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 추가로 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙 냉 포화된 중탄산나트륨에 붓고 DCM 내로 추출하였다. 유기 층을 물(2x)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켜 화합물 66(.236 mmol, 77.7 mmol, 92%)을 암색 검으로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1069] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 7.4, 3.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.99 (td, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (m, J = 7.6 Hz, 6H).

[1070] ^{13}C NMR (101 MHz, cdCl_3) δ 170.46, 170.13, 169.78, 166.35, 121.82, 118.64, 101.41, 71.76, 69.44, 65.25, 63.53, 61.56, 46.82, 20.77, 20.68, 20.54, 14.41, 8.64, -0.06.



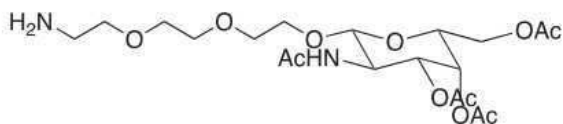
[1071]

[1072] 화합물 66(200 mg, .607 mmol) 및 화합물 65(160 mg, .913 mmol, 1.5 eq)를 1,2-디클로로에탄(5 mL)에 용해하였다. 이후에, 4Å 분자 체(molecular sieve)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이후에, TMSOTf(55 μL , 67.5 mg, .304 mmol, .5 eq)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM 내로 희석시키고, 1M 중탄산나트륨(1x) 및 물(1x)로 세척한 다음, 황산마그네슘 농축물 위에서 건조시키고 농축하였다. 조 오일을 실리카 겔(DCM 중 50 내지 100% EtoAc) 상에서 정제하여 화합물 67(245 mg, .486 mmol)을 80.1% 수율로 수득하였다.

[1073] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.04 (m, 3H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 3.78 - 3.58 (m, 8H), 3.43 (dt, J = 28.2, 4.9 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)

[1074] ^{13}C NMR (101 MHz, cdCl_3) δ 170.24, 170.09, 169.99, 101.84, 72.06, 71.27, 70.50, 70.29, 70.27, 70.20, 70.00, 69.98, 69.67, 69.37, 68.18, 66.30, 61.38, 61.17, 50.32, 50.26, 50.11, 22.80, 20.37, 20.31

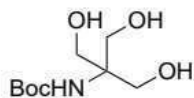
[1075] HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 527.207 실측치: 527.203



[1076]

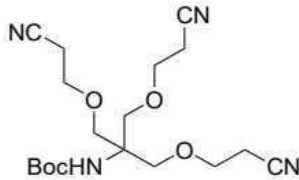
[1077] 화합물 67(1.80 g, 3.57 mmol)을 THF(35 mL)에 용해하였다. 이후에, 트리페닐포스핀(1.40 g, 5.35 mmol, 1.5 eq) 및 물(257 μL , 14.28 mmol, 4 eq)을 첨가하고 반응물을 실온에서 질소 하에 36시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 조 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[1078] 실시예 2-4. 트리스 원자가(tris valent) 글리신(도 16)



[1079]

[1080] 트리스 염기(5.00 g, 41.3 mmol)를 디클로로메탄(80 mL) 및 트리메틸아민(20 mL)에 용해하였다. 이후에, 디-3급-부틸 디카보네이트(10.81 g, 49.6 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 분획을 물(1x), 1M HCl(2x), 포화된 중탄산나트륨(1x), 및 염수(1x)로 세척한 후 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 화합물 23(9.04g, 40.9 mmol)을 99% 수율로 수득하고, 이를 추가의 단계에서 정제없이 사용하였다.

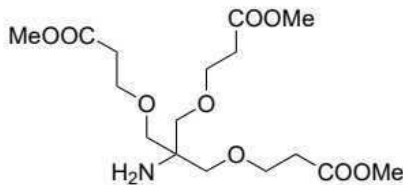


[1081]

[1082] 화합물 27(9.04 g, 40.9 mmol)을 디옥산(17 mL) 및 수성 KOH(4.98 g, 88.7 mmol, 2.46 mL)의 혼합물에 용해하였다. 이후에, 아크릴로니트릴(8.84 mL, 7.16 g, 135.0 mmol, 3.3 eq)을 2.5시간에 걸쳐 적가하고, 반응물을 질소 하에 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 2M HCl(30 mL)을 첨가하여 중화시키고 DCM과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물(2x) 및 염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 혼합물을 실리카(헥산 중 0 내지 80% EtOAc) 상에서 정제하여 화합물 20(7.87g, 20.7 mmol)을 59% 수율로 수득하였다.

[1083]

¹H NMR: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.84 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.65 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H), 2.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.35 (s, 9H).



[1084]

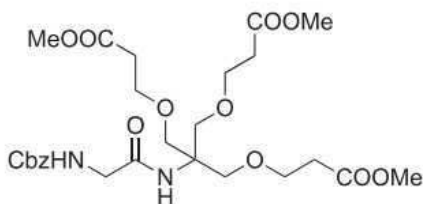
[1085] 화합물 28(7.87 g, 20.7 mmol)을 MeOH(40 mL)에 용해하고 농 황산(10 mL)을 첨가하였다. 반응물을 환류에서 질소 하에 24시간 동안 교반한 다음, 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 메탄올을 증발시키고, 잔사를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 중탄산나트륨(1x) 및 염수(1x)로 세척한 다음, 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 조 잔사를 실리카(DCM 중 10% MeOH) 상에서 정제하여 화합물 29(5.50 g, 14.5 mmol)를 70% 수율로 수득하였다.

[1086]

¹H NMR: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.79 - 3.64 (m, 15H), 3.32 (s, 6H), 2.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H).

[1087]

¹³C NMR: ¹³C NMR (101 MHz, cdc₁₃) δ 172.03, 72.52, 66.77, 56.10, 51.62, 34.80.



[1088]

[1089] 화합물 70(723 mg, 1.90 mmol)을 MeCN(25 mL)에 용해하였다. 이후에, HOBT(291 mg, 1.90 mmol, 1 eq), Cbz-글리신(397 mg, 1.90 mmol, 1 eq), 및 DCC(392 mg, 1.90 mmol, 1 eq)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 이후에, MeCN을 증발시키고, 잔사를 실리카 위에 흡수시키고 헥산 중 0 내지 75%의 EtOAc 구배를 사용하여 정제하였다. 화합물 71(866 mg, 1.52 mmol)을 80% 수율로 회수하였다.

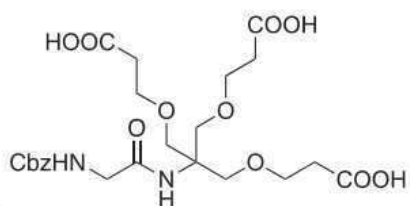
[1090]

¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.33 (dd, *J* = 24.9, 4.4 Hz, 5H), 6.33 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 21H), 3.49 (s, 1H), 2.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H).

[1091]

¹³C NMR (151 MHz, cdc₁₃) δ 172.14, 168.67, 156.32, 136.41, 128.45, 128.05, 127.98, 69.04, 66.85, 66.71, 59.83, 51.69, 44.55, 34.64.

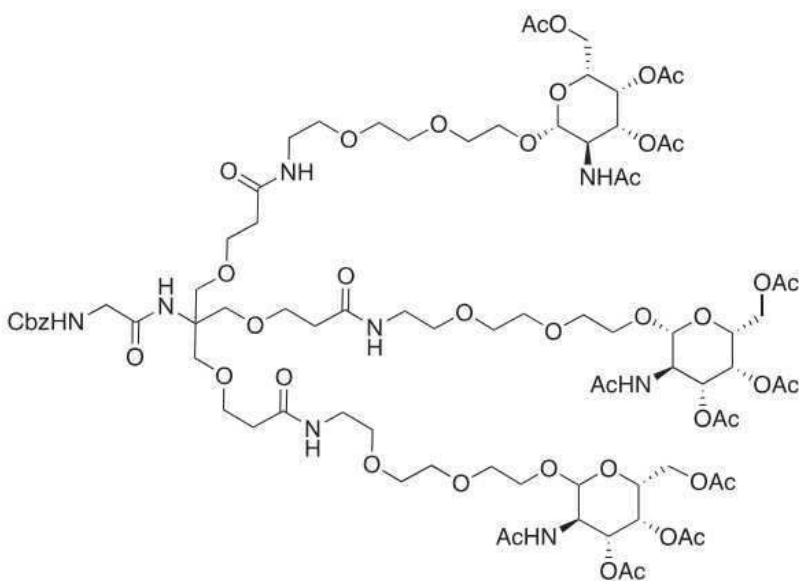
[1092] 예측치: $[M+H]^+$ 571.250, 실측치: 571.243



[1093]

[1094] 화합물 71(100 mg, 0.175 mmol)을 디옥산(2 mL) 및 2M NaOH(2 mL)에 용해하였다. 반응물을 3시간 동안 교반한 다음, 산성화하고 에틸 아세테이트 내로 2회 추출하였다. 유기 분획을 1M HCl로 세척한 다음, 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 화합물 72를 수득하고, 이를 추가의 단계에서 정제없이 사용하였다.

[1095] 실시예 2-5. 3가 GaINAc(도 17)

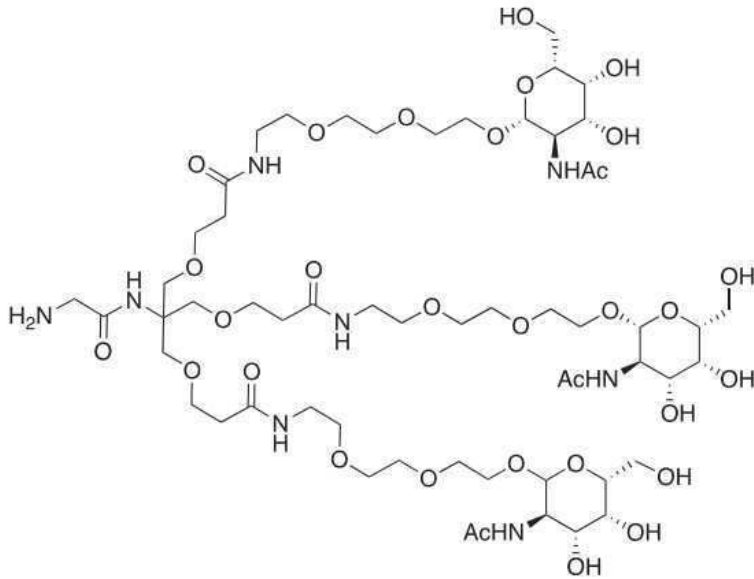


[1096]

[1097] 화합물 72(372 mg, 0.704 mmol, 1 eq)를 DMF(40 mL) 및 DIPEA(981 μ L, 728 mg, 5.632 mmol, 8 eq)에 용해하였다. 이후에, HBTU(1.01 g, 2.67 mmol, 3.8 eq)를 가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 후 화합물 68(1.28 g, 2.67 mmol, 3.8 eq)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, DCM 내로 희석시키고 H_3PO_4 (1M, 1x), $NaHCO_3$ (1M, 1x), 및 식염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 실리카 상에서 증발시켰다. 잔사를 정제(DCM 중 0 내지 20% MeOH)하여 화합물 73(831 mg, .436 mmol)을 62% 수율로 수득하였다.

[1098] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 6H), 7.12 (s, 1H), 5.21 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 3H), 4.55 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 4.10 - 3.99 (m, 9H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 3H), 3.62 - 3.46 (m, 35H), 3.39 (t, J = 6.1 Hz, 6H), 3.23 - 3.16 (m, 6H), 2.30 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 2.10 (s, 9H), 1.99 (s, 9H), 1.89 (s, 9H), 1.77 (s, 9H).

[1099] ^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 170.40, 170.16, 170.09, 169.79, 169.48, 169.04, 156.60, 137.23, 128.50, 127.94, 127.84, 101.12, 72.50, 70.65, 70.07, 69.93, 69.86, 69.77, 69.59, 69.29, 68.50, 67.51, 66.89, 65.59, 61.63, 60.38, 59.84, 49.50, 43.77, 38.68, 36.01, 22.95, 20.68, 20.62, 20.60.

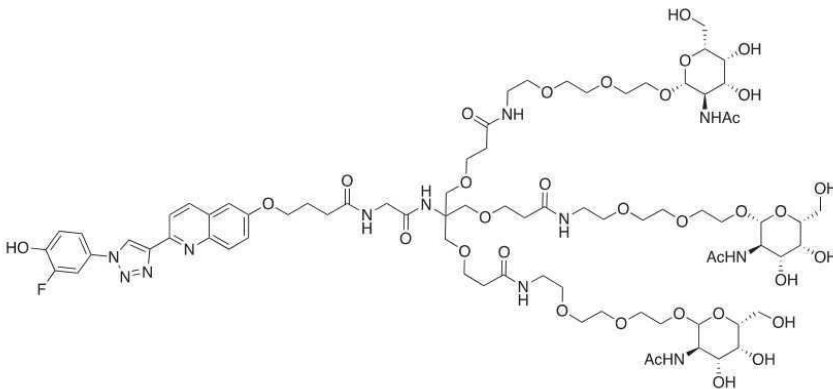


[1100]

[1101] 화합물 73(710 mg, 0.372 mmol)을 무수 메탄올(90 mL)에 용해하고 질소 하에 0° 로 냉각시켰다. 이후에, Pd/C(71.0 mg, 10% w/w)를 첨가하고, 반응물을 수소(1 atm) 하에 0° 에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 메탄올을 증발시켜 화합물 74(657 mg, 0.370 mmol)를 99.5% 수율로 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1102] 화합물 74(441 mg, .248 mmol)를 메탄올(15 mL)에 용해하고 0° 로 냉각시켰다. 이후에, 나트륨 메톡사이드 용액 (400 μL, MeOH 중 5.4M)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이후에, Dowex 50WX8을 용액이 약 산성이 될 때까지 첨가하였다. 수지를 여과 제거하고 메탄올로 완전히 세척하였다. 합한 메탄올 분획을 감압하에 증발시켜 화합물 75(274 mg, 0.196 mmol)를 79% 수율로 수득하였다. 화합물 75를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.

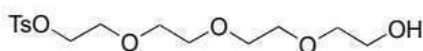
[1103] 실시예 2-6. MIF-GN3(도 18)



[1104]

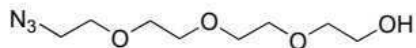
[1105] 화합물 34(23.5 mg, .0575 mmol, 1.1 eq) 및 HATU(20.0 mg, .0522 mmol, 1 eq)를 무수 DMF(5 mL) 및 DIPEA(23.3 μL, 16.9 mg, .131 mmol, 2.5 eq)에 용해하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 75(73.0 mg, .0522 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC 상에 직접 로딩하고 정제 (물 중 20 내지 30% MeCN, 3% TFA)하여 화합물 76(12 mg, .0067 mmol)을 12.8% 수율로 수득하였다. 예측치: [M+H]⁺ 1787.801, 실측치: 1787.823.

[1106] 실시예 2-7. 비사이클릭 ASGPR 스페이서(도 19)



[1107]

[1108] 테트라에틸렌 글리콜(50.0 g, 258 mmol)을 THF(1 mL)에 용해하고 0° 로 냉각시키고, 교반하였다. 이후에, 물(1 mL) 중 NaOH(1.65 g, 41.3 mmol, 1.6eq)를 첨가한 다음, THF(3 mL) 중 p-톨루엔설포닐 클로라이드(4.92 g, 25.8 mmol, 1 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0° 에서 4시간 동안 교반한 다음, DCM 내로 희석시켰다. 유기 층을 빙 냉수(2x), 식염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켜 화합물 16(8.84 g, 25.4 mmol, 99% 수율)을 수득하고, 이를 정제없이 추가의 단계에서 사용하였다.

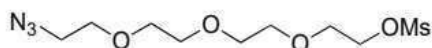


[1109]

[1110] 화합물 16(8.84 g, 25.4 mmol)을 100% 에탄올(200 mL)에 용해하고 나트륨 아지드(4.128 g, 63.5 mmol, 2.5 eq)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 가열하여 환류시킨 다음, 실온으로 냉각시킨 후 물(150 mL)을 첨가하였다. 이후에, 에탄올을 감압하에 증발시키고 생성물을 에틸 아세테이트(2x) 내로 추출하였다. 유기 층을 물(1x) 및 염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켜 화합물 17(4.82 g, 22.1 mmol)을 황색 오일로서 87% 수율로 수득하였다.

[1111] HNMR: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.61 (m, J = 4.2 Hz, 10H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.33 (td, J = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H).

[1112] CNMR: ¹³C NMR (101 MHz, cdc1₃) δ 72.47, 70.65, 70.63, 70.59, 70.52, 70.28, 69.99, 61.60, 50.59.



[1113]

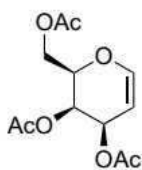
[1114] 화합물 17(5.00 g, 22.8 mmol)을 피리딘(50 mL)에 용해하였다. 이후에, 메탄설포닐 클로라이드(3.14 g, 27.4 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고 반응물을 질소 하에 6시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 내로 희석시키고, 물(3x), .5M HCl(2x), 포화된 중탄산나트륨(1x), 및 염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켜 화합물 18(5.71 g, 19.2 mmol)을 84% 수율로 수득하였다.

[1115] HNMR: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.41 - 4.33 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 10H), 3.38 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).

[1116] CNMR: ¹³C NMR (101 MHz, cdc1₃) δ 70.79, 70.75, 70.71, 70.15, 69.39, 69.11, 50.77, 37.78.

[1117] HRMS: 예측치: 298.107, 실측치: 298.105.

[1118] 실시예 2-8. 비사이클릭 ASGPR 전구체(도 20)



[1119]

[1120] 펜타아세틸 갈락토스(25.0 g, 64.0 mmol)를 HOAc(30 mL) 중 33% HBr에 용해하고 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(500 mL) 내로 희석시키고 물(3x), 포화된 중탄산나트륨(1x), 및 염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 화합물 1을 담황색 오일로서 정량적 수율로 수득하였다. 화합물을 추가의 정제없이 사용하였다.

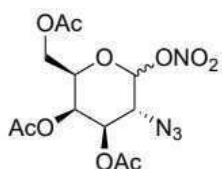
[1121] 화합물 1(26.34 g, 64.06 mmol)을 아세트산(510 mL)에 용해하고 아연(67.01 g, 1024 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 이후에, 수성 NaH₂PO₄(128 mL, 0.1M, 1.53 g) 중 CuSO₄(2.96 g, 18.6 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 위에서 여과하고 수득되는 물/AcOH 혼합물을 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 백색 고체를 EtOAc(2x, 각각 300 mL), 물(300 mL), 및 EtOAc(1x, 300 mL)에 용해하였다. 층을 분리하고 유기 층을 물(2x), 포화된 중탄산나트륨(2x), 및 식염수(1x)로 추가로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시키고, 실리카 상에서 정제하여(헥산 중 15 내지

25%의 EtOAc) 화합물 2를 84% 수율(14.64 g, 53.76 mmol)로 수득하였다.

[1122] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.46 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.54 (qd, $J = 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.41 (dt, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.71 (ddd, $J = 6.3, 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.33 (ddt, $J = 7.0, 5.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3 H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[1123] ^{13}C NMR (101 MHz, 클로로포름-*d*) δ 170.33, , 170.06, 169.97, 145.30, 98.80, 72.69, 63.82, 63.59, 61.85, 20.66, 20.64, 20.58.

[1124] HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 예측치: 295.079, 실측치: 295.078



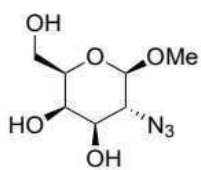
[1125]

[1126] 과정: 화합물 2(12.0 g, 44 mmol)를 아세토니트릴(250 mL)에 용해하고 -10° 로 냉각하였다. 별도의 질소-플러싱 된 플라스크에 -10° 에서, NaN_3 (4.3 g, 66 mmol) 및 세릭 암모늄 니트레이트(87.0 g, 158 mmol)를 혼합하고 격렬하게 교반하였다. 아세토니트릴 중 화합물 2의 용액을 캐눌라(cannula)를 통해 적가하고, 혼합물이 서서히 실온에 이르도록 하였다. 반응 혼합물을 총 12시간 동안 교반되도록 한 후 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석시키고 물(3x) 및 식염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시키고, 실리카(헥산 중 20 내지 50% EtOAc) 상에서 정제하여 화합물 3을 79% 수율(13.1g, 34.9 mmol)로 수득하였다.

[1127] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 6.31 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 3.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.16 (dt, $J = 11.6, 3.4$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 10.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 5H), 3.76 (ddd, $J = 13.5, 9.6, 4.7$ Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 6H), 2.05 - 1.88 (m, 12H).

[1128] ^{13}C NMR (101 MHz, cdCl_3) δ 170.15-169.06, 97.91, 97.79, 96.91, 71.68, 71.45, 69.35, 68.42, 66.98, 66.53, 65.85, 64.75, 61.07, 60.84, 57.38, 55.82, 55.08, 20.31-20.20.

[1129] HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 예측치: 399.076, 실측치: 399.073

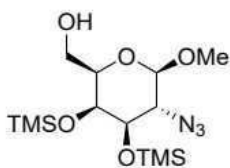


[1130]

[1131] 나트륨 메톡사이드 용액을 빙-냉 무수 메탄올(50 mL) 및 나트륨 하이드라이드(2.296 g, 95.67 mmol, 3 eq)로부터 제조하고 무수 메탄올(100 mL) 중 화합물 3(12.00 g, 31.89 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 교반한 후, 아세트산을 첨가함으로써 중화시켜 반응을 확인하고 실리카 겔에 직접 로딩하였다. 반응 혼합물을 DCM 중 0 내지 20%의 MeOH의 구배 위에서 정제하여 화합물 4(6.64 g, 30.3 mmol)를 95% 수율로 수득하였다.

[1132] CNMR: ^{13}C NMR (101 MHz, cd_3od) δ 102.60, 100.87, 98.59, 75.65, 74.62, 71.43, 70.41, 68.82, 67.81, 67.69, 67.47, 67.37, 63.73, 62.96, 60.75, 60.43, 59.54, 55.42, 53.69, 45.94.

[1133] HRMS: $[M+Na]^+$ 예측치: 242.075, 실측치: 242.072

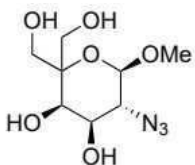


[1134]

[1135] 화합물 4(5.00 g, 22.8 mmol)를 피리딘(100 mL)에 용해하고 질소 하에 교반하였다. 트리메틸실릴클로라이드(10.43 mL, 8.929 g, 82.18 mmol, 3.6 eq)를 적가하고 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트내로 희석시키고 물(2x) 및 염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 트리-TMS 중간체를 수득하였다. 잔사 피리딘을 톨루엔(3x)으로 공-증발시켜 제거하였다. 중간체를 무수 MeOH(45 mL) 내로 흡수시키고 0° 로 냉각시킨 후 탄산칼륨(40 mg)을 첨가하였다. 반응물을 1.5시간에 걸쳐 자세히 모니터링하고 TLC가 출발 물질의 완전한 소비를 나타내면 아세트산(17 μ L)으로 퀵칭시켰다. 이후에, 생성물을 실리카 위에 무수 로딩하고 헥산 중 0 내지 50%의 EtOAc의 구배로 정제하여 화합물 5(6.55 g, 18.0 mmol)를 79% 수율로 수득하였다.

[1136] ^{13}C NMR (101 MHz, $cdCl_3$) δ 103.36, 75.29, 73.71, 72.37, 71.41, 70.94, 70.38, 64.04, 62.49, 62.15, 61.05, 60.36, 57.15, 55.17, 34.60, 31.52, 25.21, 22.59, 20.93, 14.11, 14.05, 0.85, 0.57, 0.55, 0.52, 0.22, 0.14, 0.01, -0.07.

[1137] HRMS: $[M+Na]^+$ 386.154, 실측치: 386.156

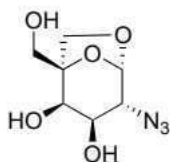


[1138]

[1139] 화합물 5(7.00 g, 19.3 mmol)를 DCM(100 mL)에 용해하고 질소 하에 교반하였다. 데쓰-마틴 피요오단(9.82 g, 23.2 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM 내로 희석시키고 물(2x) 및 식염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 중간체 알데하이드를 수득하였다.

[1140] 화합물 6을 분자 체-건조된 EtOH(100 mL)에 용해하였다. 파라포름알데하이드(36.50 g, 384.9 mmol, 20 eq) 및 21% 나트륨 에톡사이드 용액(14.5 mL, 38.5 mmol, 2 eq)을 첨가하고 반응물을 8시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 생성물을 실리카 상에 흡수시켰다. 생성물을 DCM 중 0 내지 25%의 MeOH의 구배를 사용하여 정제함으로써 화합물 7(2.981 g, 11.97 mmol)을 62% 수율로 수득하였다.

[1141] HRMS: $[M+Na]^+$ 예측치: 272.086 (+Na), 실측치: 272.083

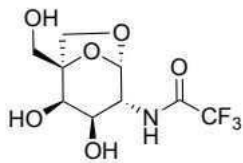


[1142]

[1143] L6-7(500 mg, 2.00 mmol)을 물(4.5 mL) 및 황산(.5 mL)에 용해하였다. 반응물을 극초단파 바이알에 밀봉하고 100° 에서 40분 동안 가열하였다. 반응물을 0° 로 냉각시킨 다음, MeOH(10 mL)로 희석시키고 농축된 암모니아 용액을 첨가하여 중화시켰다. 염을 여과 제거하고 메탄올로 수회 세척하였다. 여액을 실리카 상에 흡수시키고 DCM 중 0 내지 15%의 MeOH의 구배로 정제하여 화합물 L6-8(347 mg, 1.60 mmol)을 80% 수율로 수득하였다.

[1144] ^{13}C NMR (101 MHz, cd_3od) δ 102.70, 85.32, 71.03, 69.59, 69.49, 66.07, 61.85

[1145] 실시예 2-9. 비사이클릭 ASGPR 리간드 CF3(도 21)



[1146]

[1147] 화합물(400 mg, 1.84 mmol)을 메탄올(30 mL)에 용해하고 반응 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 이후에, 린들라 촉매(Lindlar's catalyst)(40.0 mg, 10 wt%)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1 atm의 수소 대기(벌룬(balloon)) 하에 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 위에서 여과하고 증발시켜 화합물 10(351 mg, 1.84 mmol)을 정량적인 수율로 수득하고, 이를 다음 반응에서 추가의 정제없이 사용하였다.

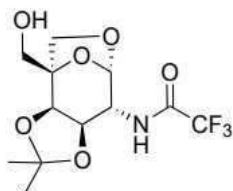
[1148] 화합물(351 mg, 1.84 mmol)을 피리딘(15 mL)에 용해하고 트리플루오로아세트산 무수물(1.24 mL, 1.85 g, 8.83 mmol, 4.8 eq)로 처리하였다. 반응물을 6시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 내로 희석시키고, 1M HCl(1x), 포화된 중탄산나트륨(1x), 및 식염수(1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 화합물 11(1.01 g, 1.75 mmol)을 95% 수율로 수득하고, 이를 정제없이 추가의 단계에서 사용하였다.

[1149] 화합물 11(1.01 g, 1.75 mmol)을 메탄올(25 mL)에 용해하고 무수 나트륨 메톡사이드(86.2 mg, 1.60 mmol, 4 eq)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 아세트산으로 중화시키고 실리카 상에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카(DCM 중 0 내지 15%의 MeOH) 상에서 정제하여 화합물 12(482 mg, 1.68 mmol)를 96% 수율로 수득하였다.

[1150] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 3H).

[1151] ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 157.47, 157.11, 117.74, 114.87, 100.28, 84.21, 68.77, 68.28, 66.00, 60.51, 55.95, 40.56, 40.35, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31.

[1152] HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 예측치: 288.069, 실측치: 288.064



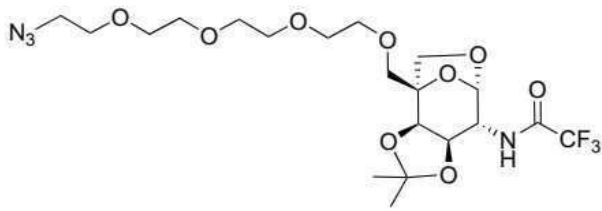
[1153]

[1154] 화합물 12(110 mg, .383 mmol)를 DMF(8 mL)에 용해하고 디메톡시프로판(236 μL , 200 mg, 1.92 mmol, 5 eq) 및 캄포르실폰산(45 mg, .192 mmol, .5 eq)을 첨가하였다. 반응물을 70° 에서 밤새 교반한 다음, DMF을 감압하에 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해하고, 포화된 중탄산나트륨(1x) 및 식염수(1x)로 세척한 다음, 실리카 위에서 증발시키고 정제(DCM 중 0 내지 5% MeOH)하여 화합물 13(99.1 mg, .303 mmol)을 79% 수율로 수득하였다.

[1155] HNMR: ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.84 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[1156] CNMR: ^{13}C NMR (101 MHz, cdCl_3) δ 157.87, 157.50, 157.12, 156.75, 119.93, 117.07, 114.21, 112.04, 111.35, 100.22, 81.55, 75.57, 75.00, 68.44, 60.96, 55.16, 27.67, 26.16.

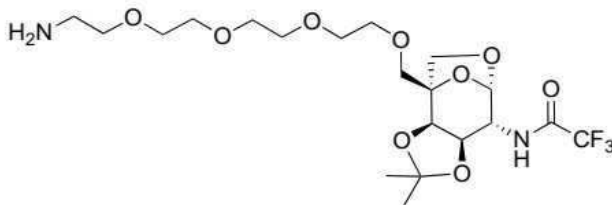
[1157] HRMS: $[M+H]^+$ 예측치: 328.101, 실측치: 328.095



[1158]

[1159] 화합물 13(99.1 mg, .303 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해하고 나트륨 하이드라이드(8.7 mg, .364 mmol, 1.2 eq)로 처리한 다음, 질소 하에 15분 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 18(108 mg, .364 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 아세트산을 적가하여 반응물을 중화시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트에 넣고 식염수(4x)로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 실리카 위에서 증발시켰다. 조 화합물을 실리카(헥산 중 50 내지 100% EtOAc) 위에서 정제하여 화합물 14(131 mg, .248 mmol)를 82% 수율로 수득하였다.

[1160] **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.66 (m, 5H), 3.64 - 3.48 (m, 14H), 3.39 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

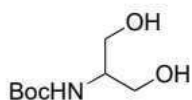


[1161]

[1162] 화합물 14(131 mg, .240 mmol)를 메탄올(10 mL)에 용해하고 질소 대기 하에 교반하였다. 이후에, 린들라 촉매(13.1 mg, 10 wt%)를 첨가하고, 반응물을 H₂ 대기(1 atm) 하에 6시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 셀라이트 위에서 여과하고 용매를 증발시켜 화합물 15(120 mg, .240 mmol)를 정량적 수율로 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

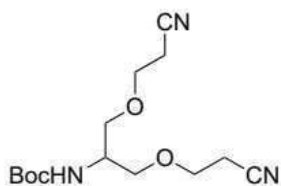
[1163] HRMS: $[M+H]^+$ 예측치: 503.222, 실측치: 503.223

[1164] 실시예 2-10. 2가의 MIF 결합(도 23)



[1165]

[1166] 세리놀(2.00 g, 22.0 mmol)을 디클로로메탄(40 mL) 및 트리메틸아민(10 mL)에 용해하였다. 이후에, 디-3급-부틸 디카보네이트(5.76 g, 26.4 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 분획을 물(1x), 1M HCl(2x), 포화된 중탄산나트륨(1x), 및 식염수(1x)로 세척한 후 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 화합물 23(3.99 g, 20.9 mmol)을 95% 수율로 수득하고, 이를 추가의 단계에서 정제없이 사용하였다.



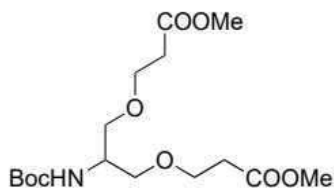
[1167]

[1168] 화합물 23(3.99 g, 20.9 mmol)을 디옥산(12 mL) 및 수성 KOH(1.63 g, 29 mmol, 2.4 mL)의 혼합물에

용해하였다. 이후에, 아크릴로니트릴(3.02 mL, 2.44 g, 46.0 mmol, 2.2 eq)을 2.5시간의 기간에 걸쳐 적가하고, 반응물을 질소 하에 24시간 동안 교반하였다. 2M의 HCl(16 mL)을 첨가하여 반응물을 중화시키고 DCM 과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 물(2x) 및 염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 화합물을 실리카(헥산 중 20 내지 100%의 EtOAc) 위에서 정제하여 화합물 20(4.96 g, 16.7 mmol)을 80% 수율로 수득하였다.

[1169] $^1\text{H NMR}$: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 2.60 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 1.42 (s, 9H).

[1170] $^{13}\text{C NMR}$: $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, cdCl_3) δ 171.11, 155.31, 117.88, 79.70, 69.12, 65.53, 49.24, 28.30, 18.83, 14.16.

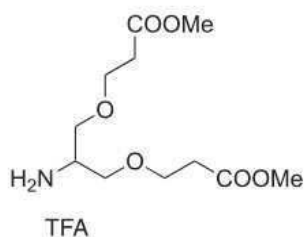


[1171]

[1172] 화합물 24(4.96 g, 16.7 mmol)을 메탄올(40 mL)에 용해하고 농 황산(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 24시간 동안 질소 대기하에 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 과량의 중탄산나트륨을 첨가한 다음, 디-3급-부틸 디카보네이트(4.37 g, 20.04 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 유기 분획을 물(1x), 0.5M HCl(2x), 포화된 중탄산나트륨 (1x), 및 식염수(1x)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 화합물 20을 실리카 위에서 DCM 중 0 내지 10%의 MeOH의 구배에 걸쳐 정제하고, 74% 수율(4.50 g, 12.4 mmol)로 회수하였다.

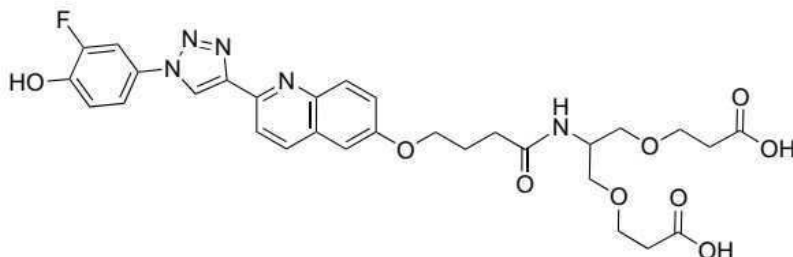
[1173] $^1\text{H NMR}$: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 10H), 3.51 - 3.34 (m, 4H), 2.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.38 (s, 9H).

[1174] $^{13}\text{C NMR}$: $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, cdCl_3) δ 171.86, 155.34, 79.20, 69.19, 66.41, 51.58, 49.29, 34.75, 28.28.



[1175]

[1176] 화합물 25(1.00 g, 2.75 mmol)를 무수 MeOH(10 mL) 및 TFA(1 mL)에 용해하고 15분 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 증발시켜 화합물 26을 TFA 염(1.04 g)으로서 정량적 수율로서 수득하였다.



[1177]

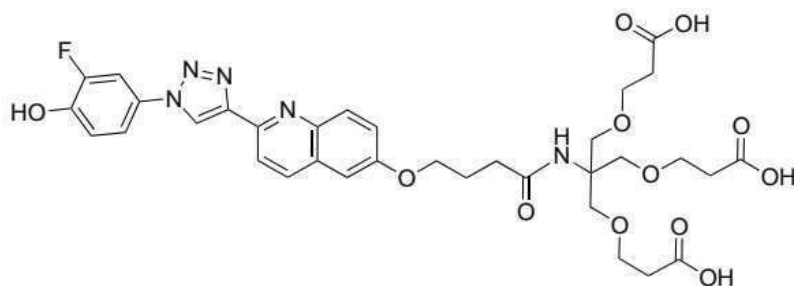
[1178] 화합물 34(50.0 mg, .123 mmol)을 DMF(5 mL) 및 DIPEA(214 μL , 159 mg, 1.23 mmol, 10 eq)에 용해하고 질소 하에 교반하였다. 이후에, HBTU(102.4 mg, .270 mmol, 2.2 eq)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 이

후에, DMF(1 mL)에 용해된 화합물 26(102 mg, .270 mmol, 2.2 eq)을 적가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 내로 회석하고, 1M HCl(2x) 및 식염수(5x)로 세척하였다. 유기 층을 증발시켜 점착성(gummy) 잔사를 수득하고, 이를 역상 HPLC(수 중 35 내지 45% MeCN, .1% TFA) 위에서 정제하여 화합물 40(62.6 mg, .0959 mmol)을 78% 수율로 수득하였다.

[1179] HRMS: 예측치: 654.258, 실측치: 654.259.

[1180] 화합물 40(62.6 mg, .0959 mmol)을 디옥산(1.8 mL)에 용해하고 1M NaOH(.2 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 산성화(pH 3)하고 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 재현탁시키고, 1M HCl로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 유기 층을 증발시켜 화합물 41을 오일(57.6 mg, .0921 mmol)로서 96% 수율로 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1181] 실시예 2-11. 3가 MIF 결합(도 23)



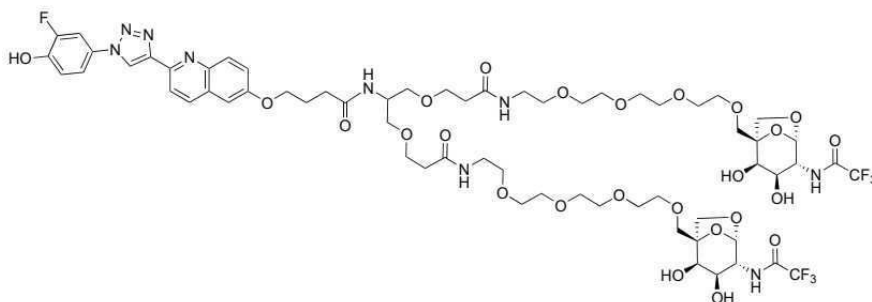
[1182] .

[1183] 화합물 34(50.0 mg, .123 mmol)를 DMF(5 mL) 및 DIPEA(214 μL, 159 mg, 1.23 mmol, 10 eq)에 용해하고 질소 하에 교반하였다. 이후에, HBTU(154 mg, .405 mmol, 3.3 eq)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 화합물 29(200 mg, .405 mmol, 3.3 eq)를 DMF(1 mL)에 용해한 다음 적가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 내로 회석시키고, 1M HCl(2x) 및 식염수(5x)로 세척하였다. 유기 층을 증발시켜 점착성 잔사를 수득하고, 이를 역상 HPLC(수 중 35 내지 50%의 MeCN, .1% TFA) 위에서 정제하여 화합물 44(79.3 mg, .103 mmol)를 84% 수율로 수득하였다.

[1184] HRMS: $[M+H]^+$ 예측치: 770.305, 실측치: 770.308.

[1185] 화합물 44(79.3 mg, .103 mmol)를 디옥산(1.8 mL)에 용해하고 1M NaOH(.2 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 산성화(pH 3)하고 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 현탁시키고, 1M HCl로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 유기 층을 증발시켜 화합물 41을 오일(68.9 mg, .0948 mmol)로서 92% 수율로 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[1186] 실시예 2-12. MIF-AcF3-2(도 24)



[1187] .

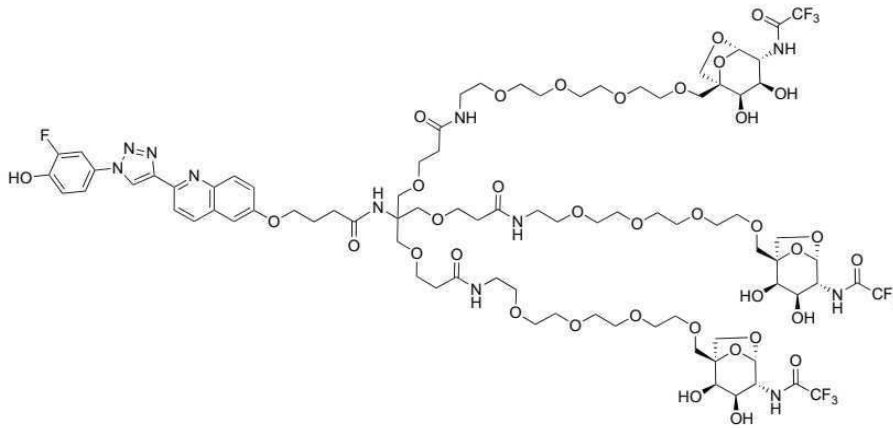
[1188] 화합물 41(57.6 mg, .0921 mmol)을 DMF(1.8 mL) 및 DIPEA(.2 mL)에 용해하였다. 이후에, HBTU(84.0 mg, 0.222 mmol, 2.4 eq)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반한 후 화합물 15(111 mg, .222 mmol, 2.4 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 증발시켜 적색 잔사를 수득하고 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1189] 화합물 42(조 물질(crude), .0921 mmol 규모(scale))를 1M HCl(1 mL)에 용해하고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 HPLC(H₂O 중 20 내지 40% MeCN, +3% TFA)에 의해 직접 정제하여 화합물 43(44.66 mg, .0295 mmol)을 32%

수율로 수득하였다.

[1190] HRMS 예측치: (H) 1514.570, 실측치: 1514.561.

[1191] 실시예 2-13. MIF-AcF3-3(도 25)



[1192]

[1193] 화합물 45(68.9 mg, .0948 mmol)를 DMF(1.8 mL) 및 DIPEA(.2 mL)에 용해하였다. 이후에, HBTU(126 mg, .333 mmol, 3.6 eq)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반한 후 화합물 15(167 mg, .333 mmol, 3.6 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 증발시켜 적색 잔사를 수득하고 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.

[1194] 화합물 38(조 물질, .0948 mmol 규모)을 1M HCl(1 mL)에 용해하고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 HPLC(H₂O 중 20 내지 40% MeCN, +3% TFA)로 정제하여 화합물 39(78.1 mg, .0379 mmol)를 40% 수율로 수득하였다.

[1195] 예측치: (2H, /2) 1030.891 실측치: 1030.903

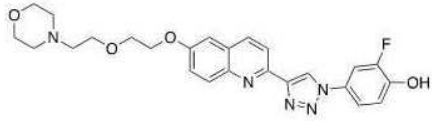
[1196] 실시예 2-14. MIF-AcF2-3, MIF-Ac-3, MIF-Et-3의 합성

[1197] 도 26 내지 도 29에는 약간 변화된 상기 나타낸 것과 유사한 방법을 사용하여 생산된 MIF-AcF2-3, MIF-Ac-3, MIF-Et-3 및 MIF-EtF3-3의 화학적 합성을 제시한다.

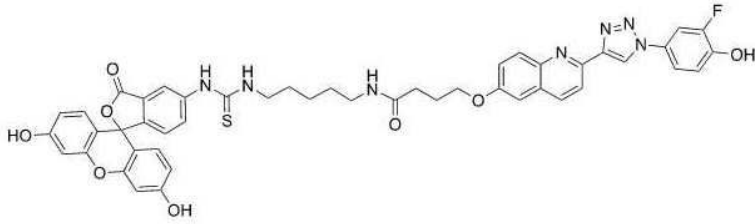
[1198] 앞서의 내용은 당해 분야의 숙련가가 본 개시내용의 측면을 더 잘 이해할 수 있도록 여러 실시양태의 특징을 요약한다. 당해 분야의 숙련가는 이것이 본원에 도입된 실시양태의 동일한 목적을 수행하고/하거나 이의 동일한 이점을 달성하기 위해 다른 공정 및 구조를 성계 또는 개질시키기 위한 기초로서 본 개시내용을 용이하게 사용할 수 있음을 인식할 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 또한 이러한 동등한 구성이 본 개시내용의 취지 및 영역으로부터 벗어나지 않으며, 이것이 본 개시내용의 취지 및 영역으로부터 벗어나지 않고 본원에서의 다양한 변화, 대체, 및 변경을 이룰 수 있음을 인식할 수 있다.

도면

도면1

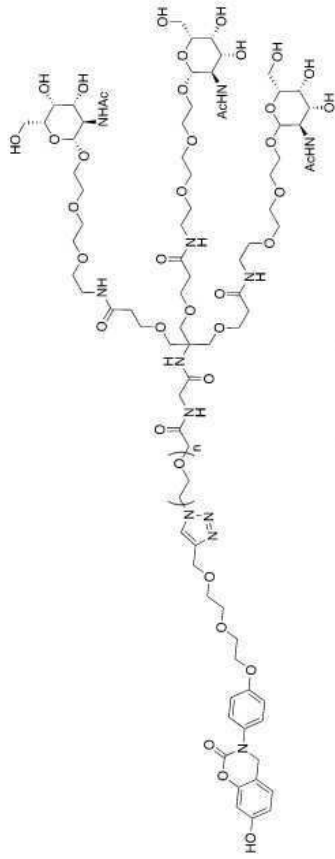


3w (음성 조절 MIF 억제제)

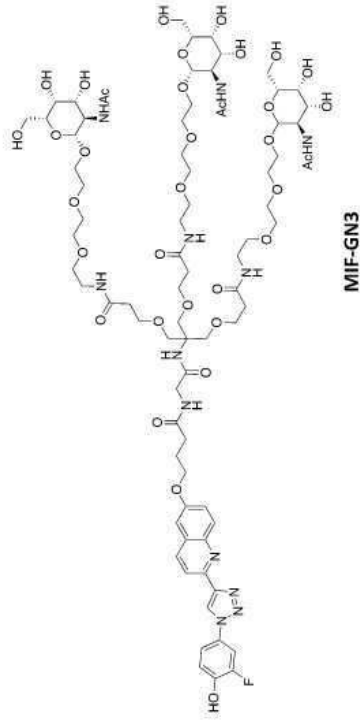


MIF-FITC (형광성 MIF 결합제)

도면1a

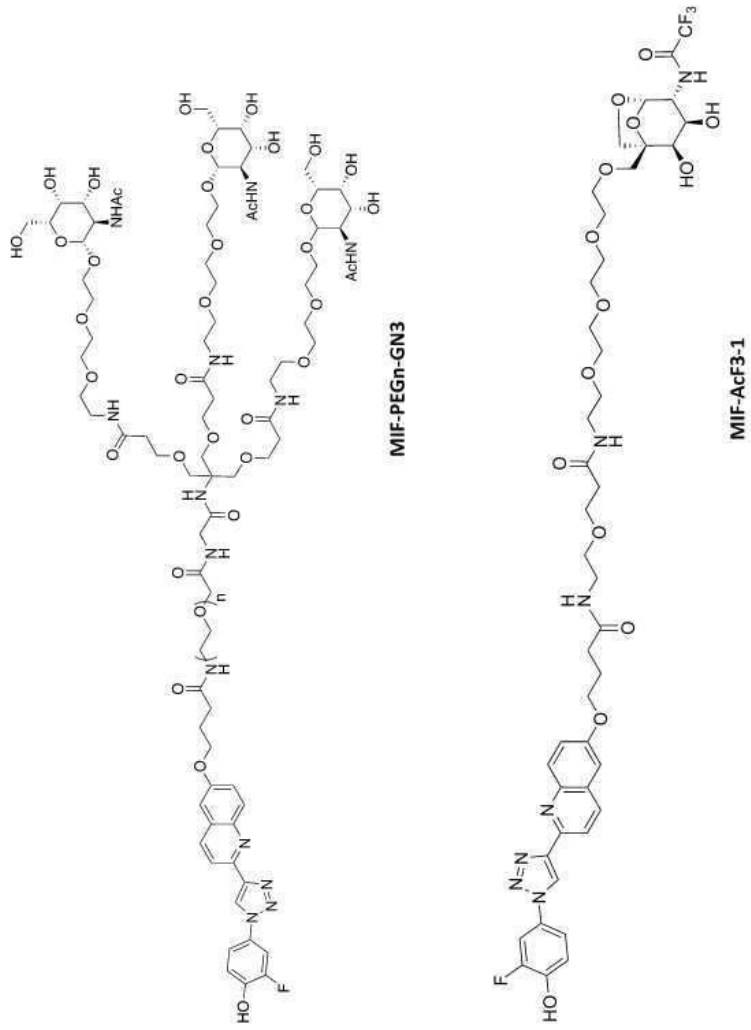


MIF-NVS-PEGn-GN3

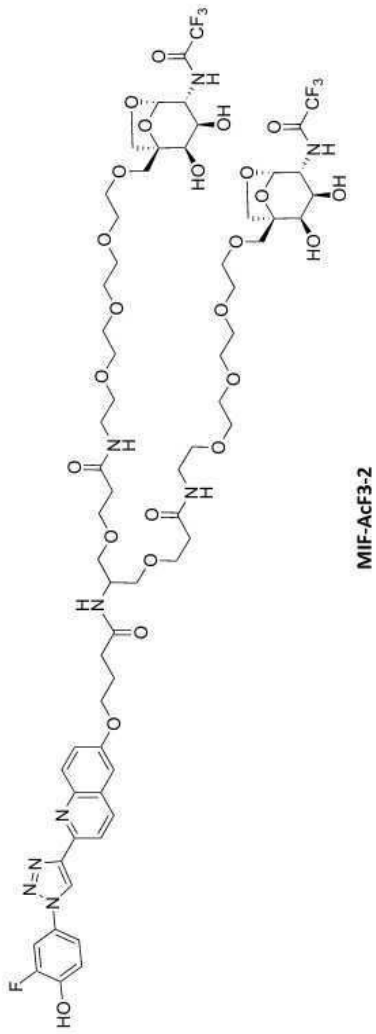


MIF-GN3

도면1b

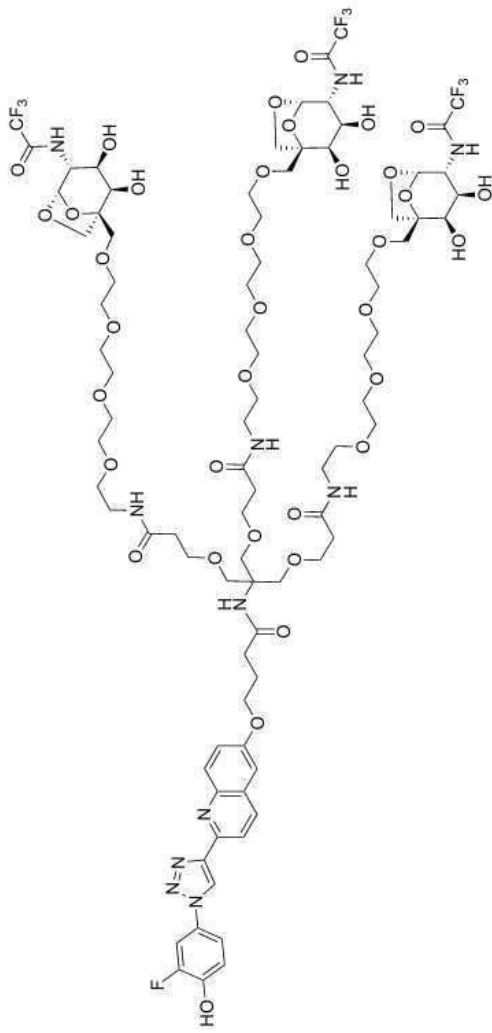


도면1c



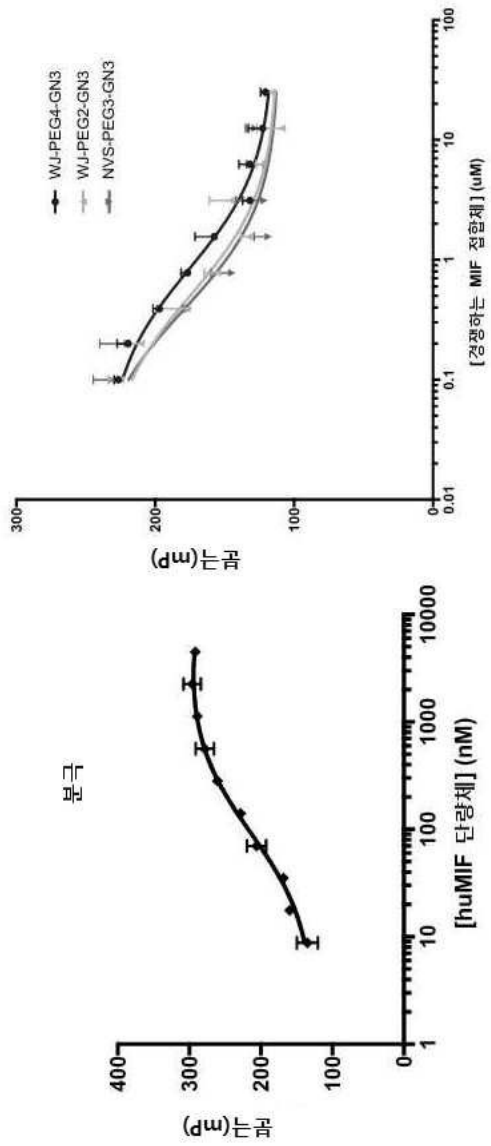
MIF-AcF3-2

도면1d

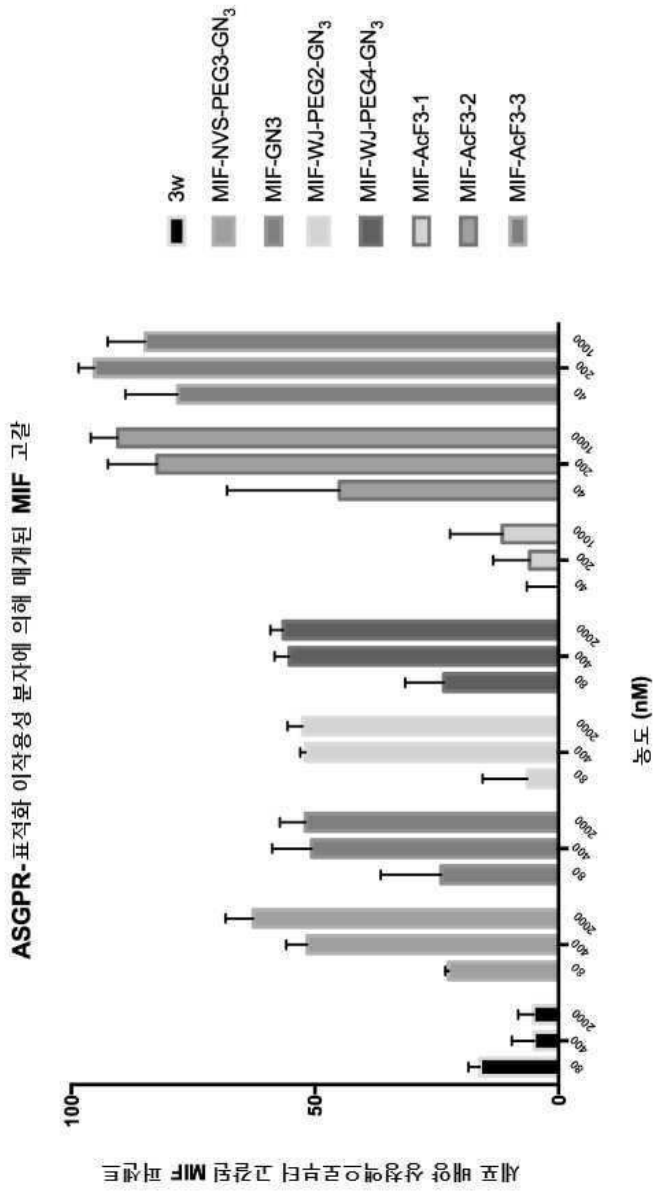


MIF-AcF3-3

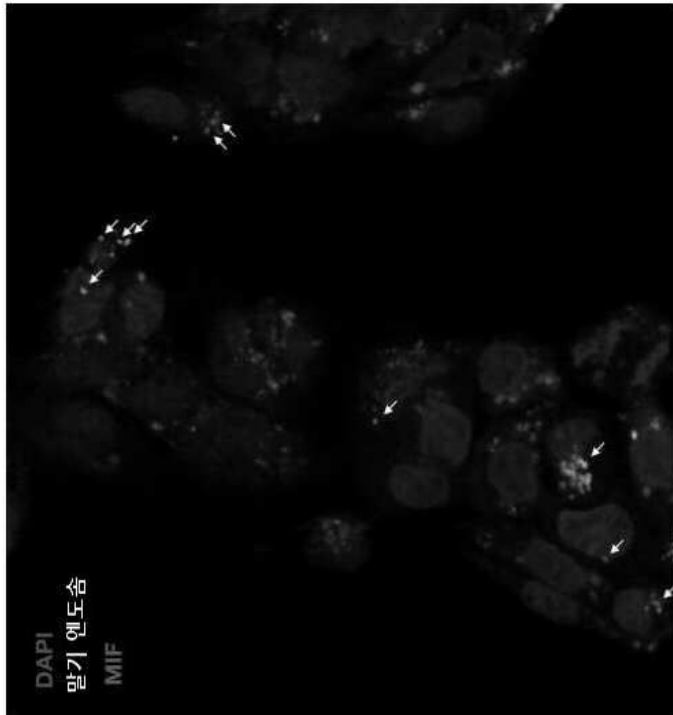
도면2



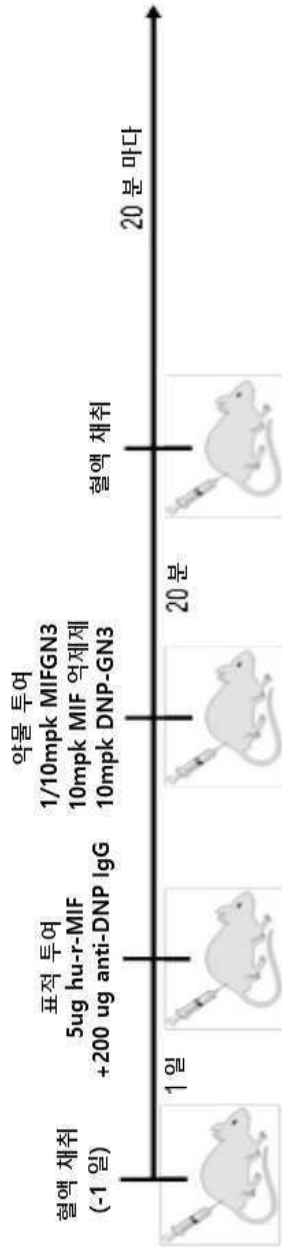
도면3



도면4

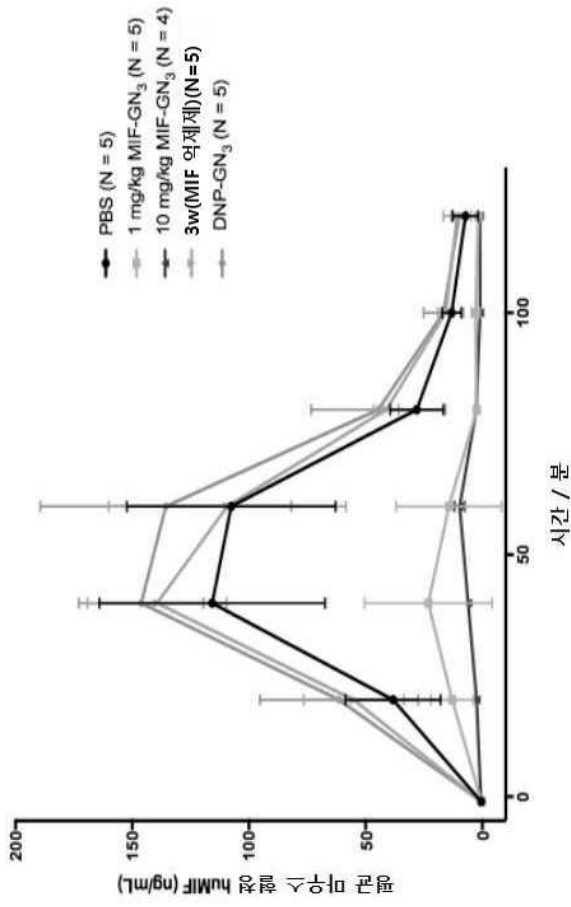


도면5

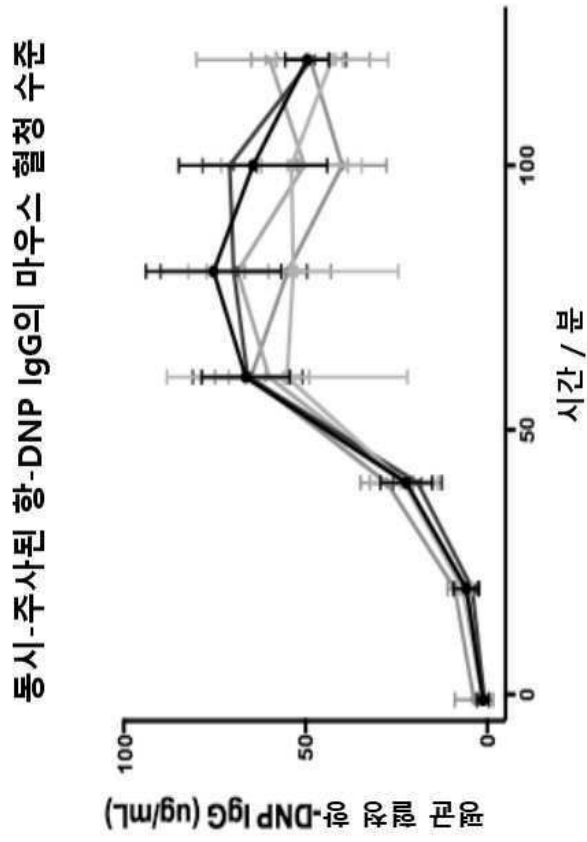


도면5a

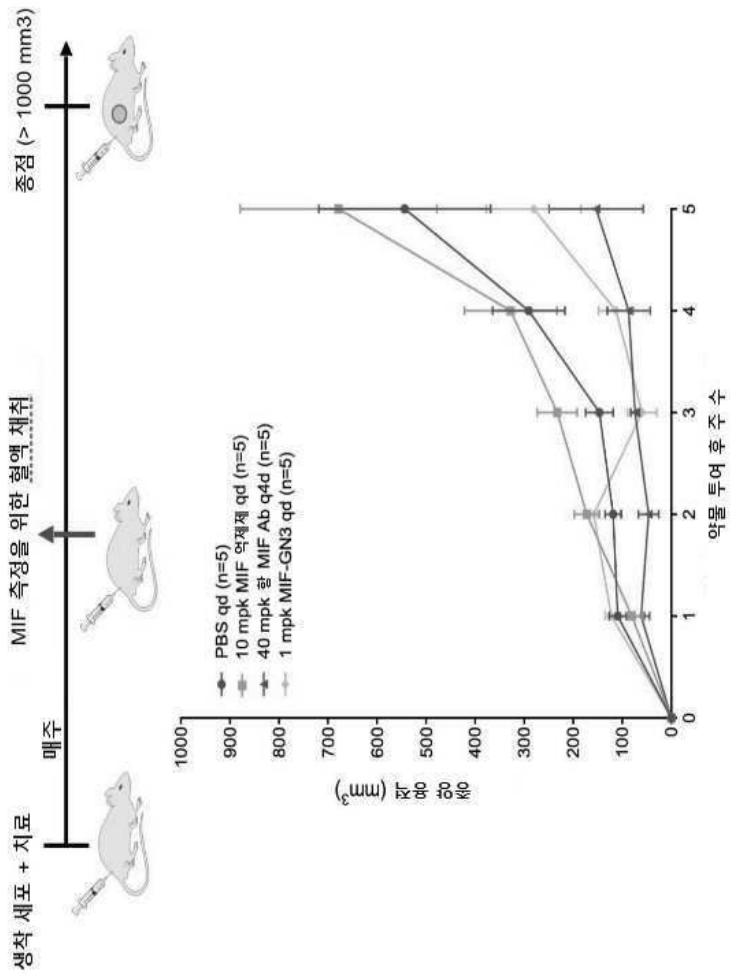
마우스에서 주사된 인간 MIF의 MIF 접합체 매개된 분해



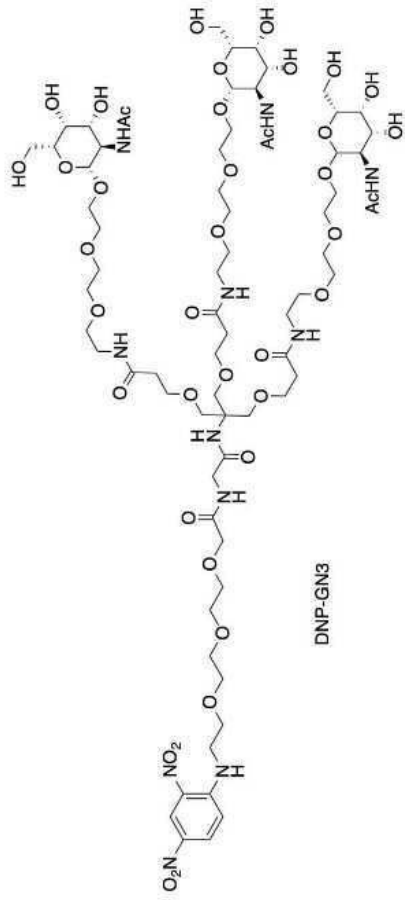
도면5b



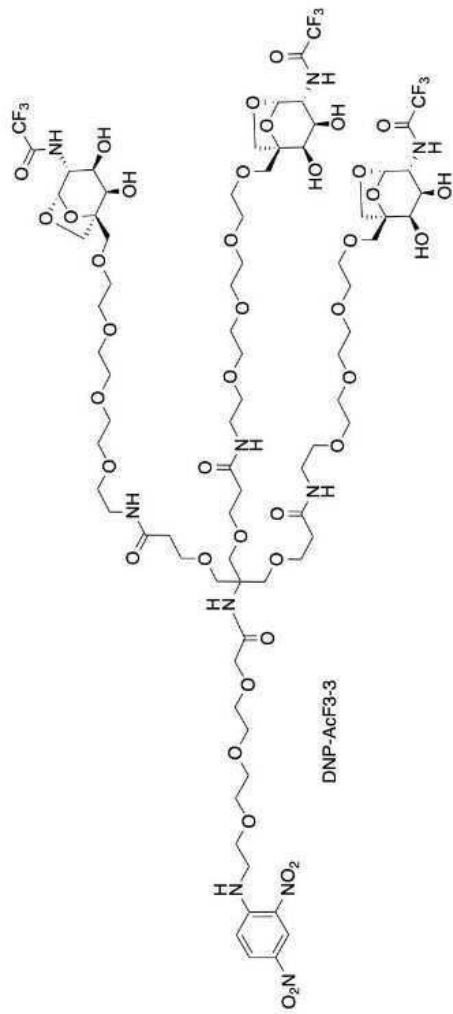
도면6



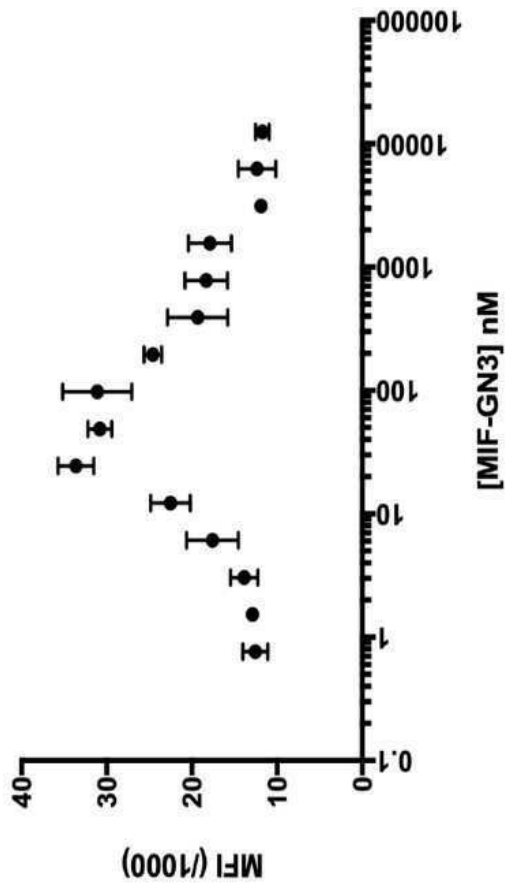
도면7



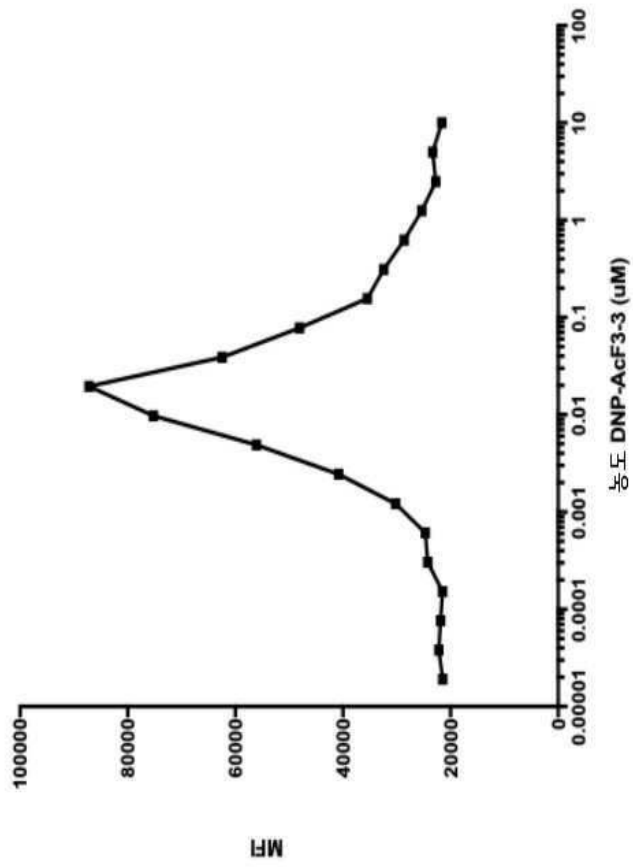
도면7a



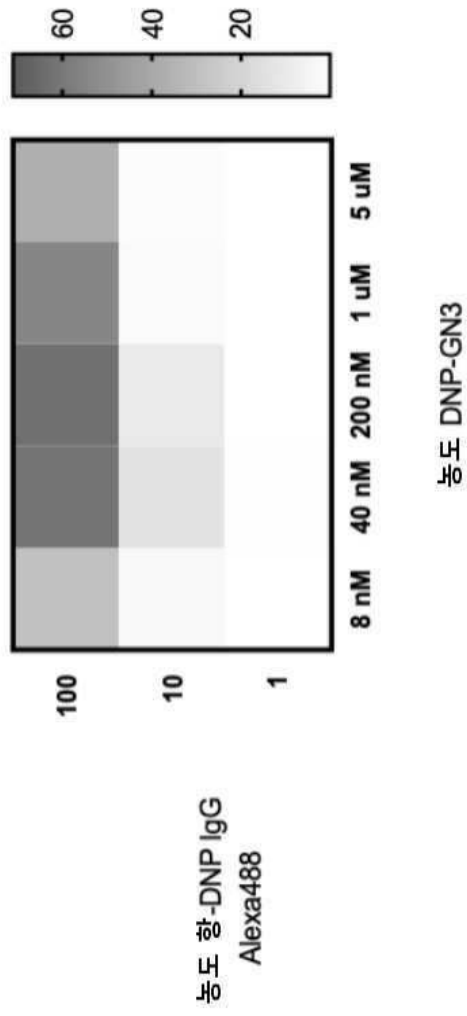
도면8



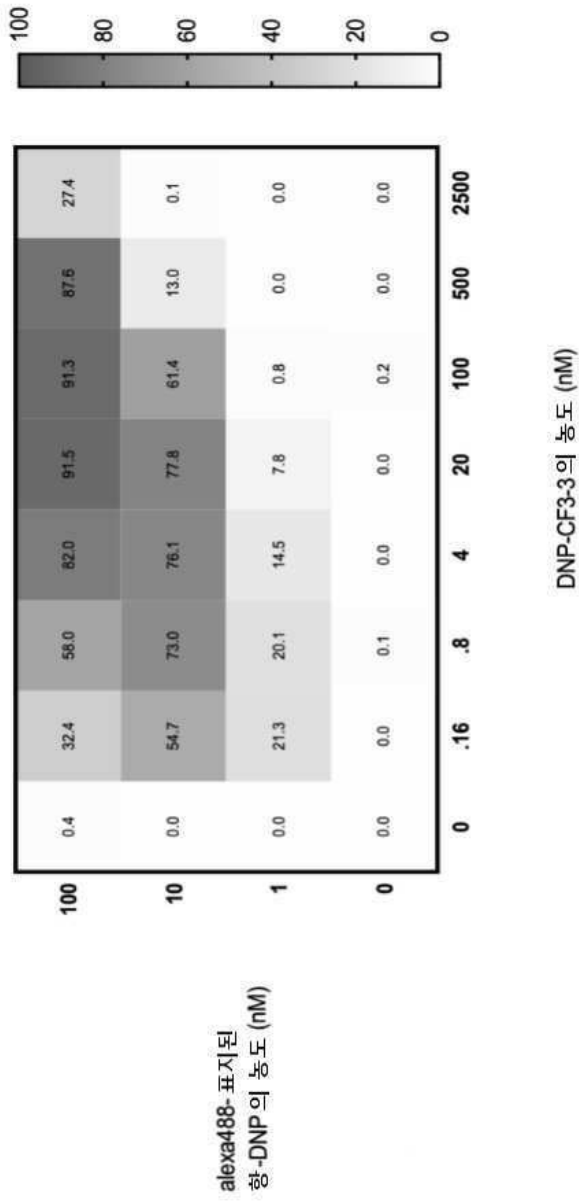
도면 8a



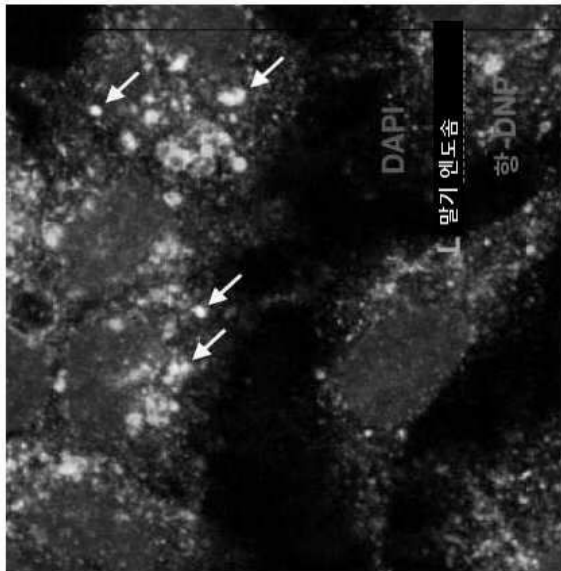
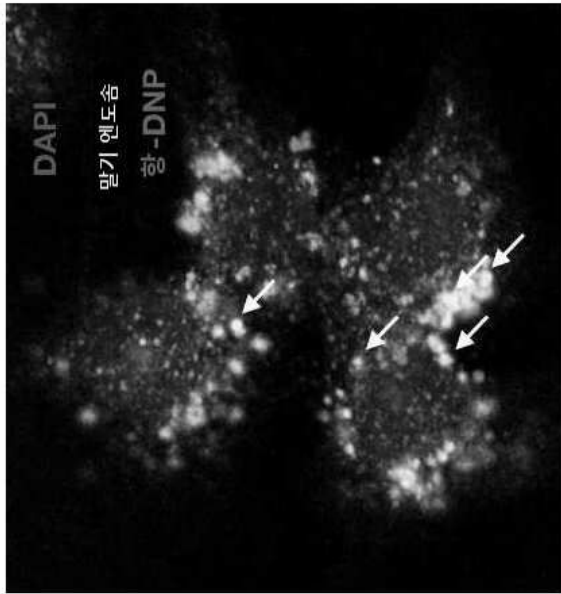
도면9



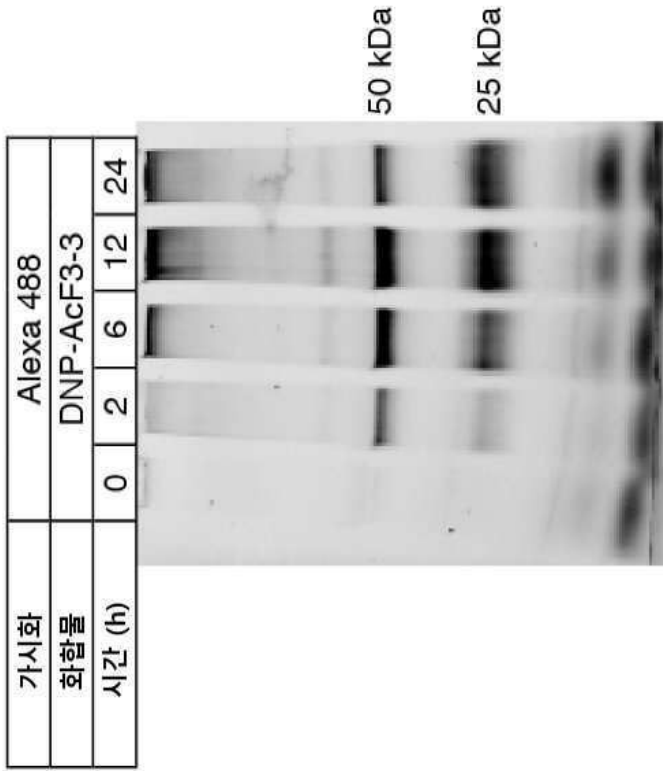
도면9a



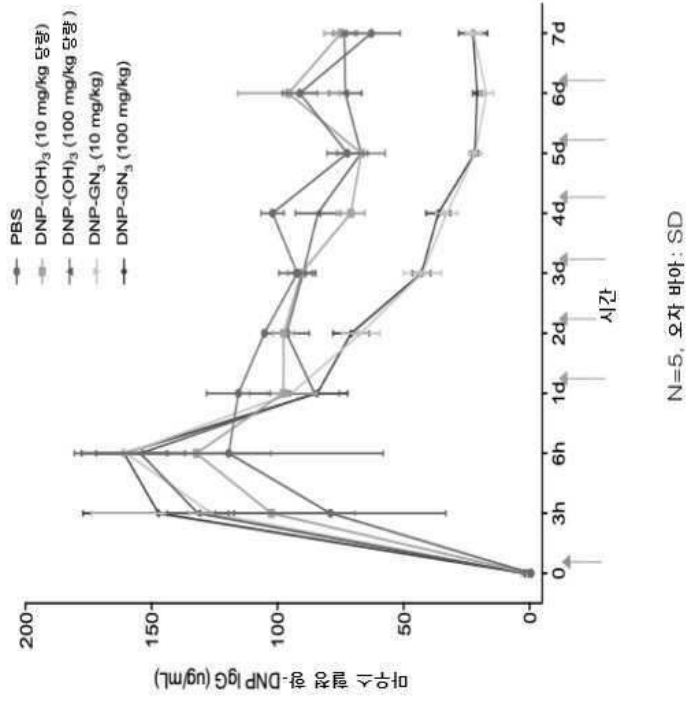
도면10



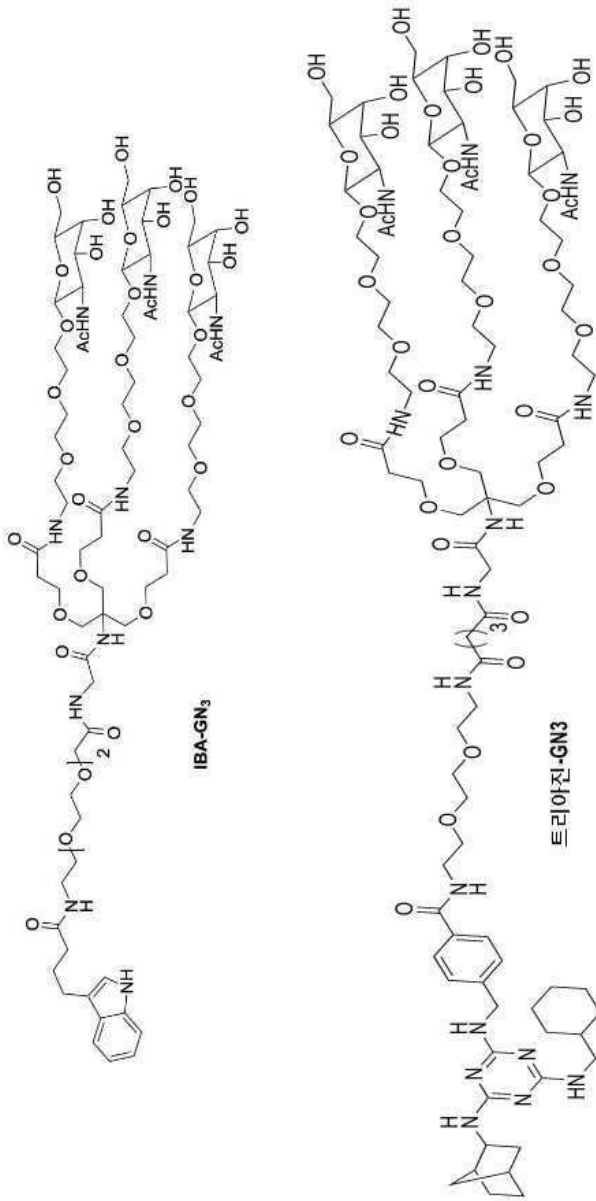
도면11



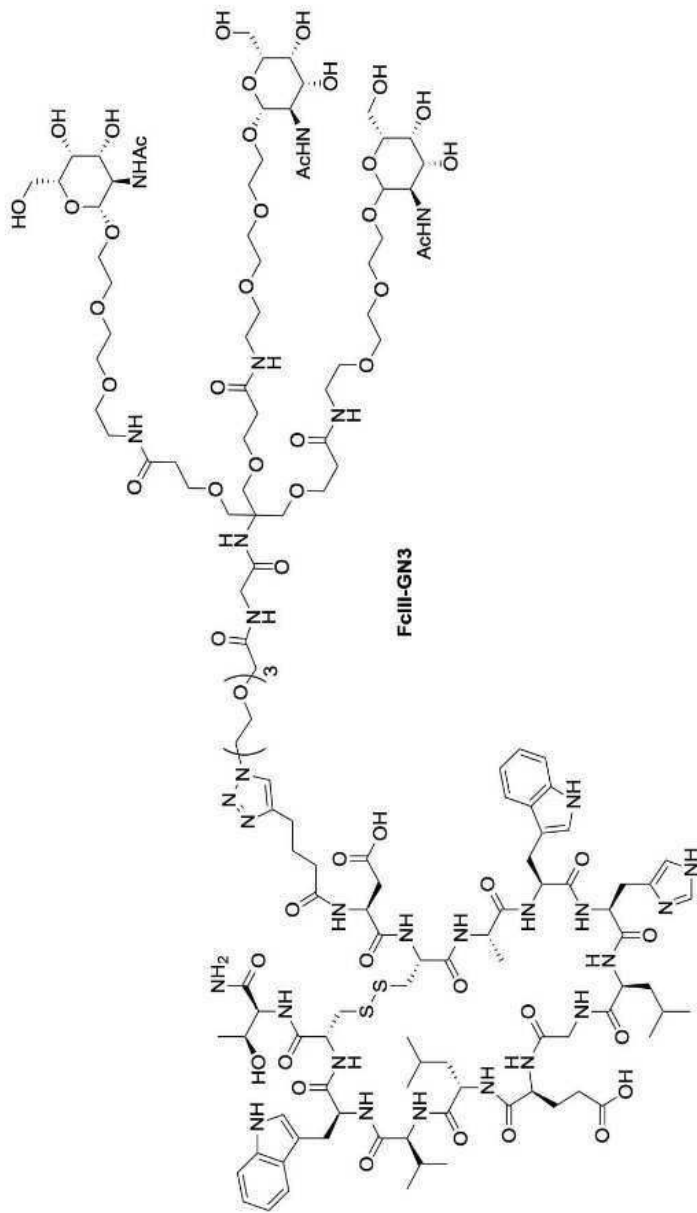
도면12



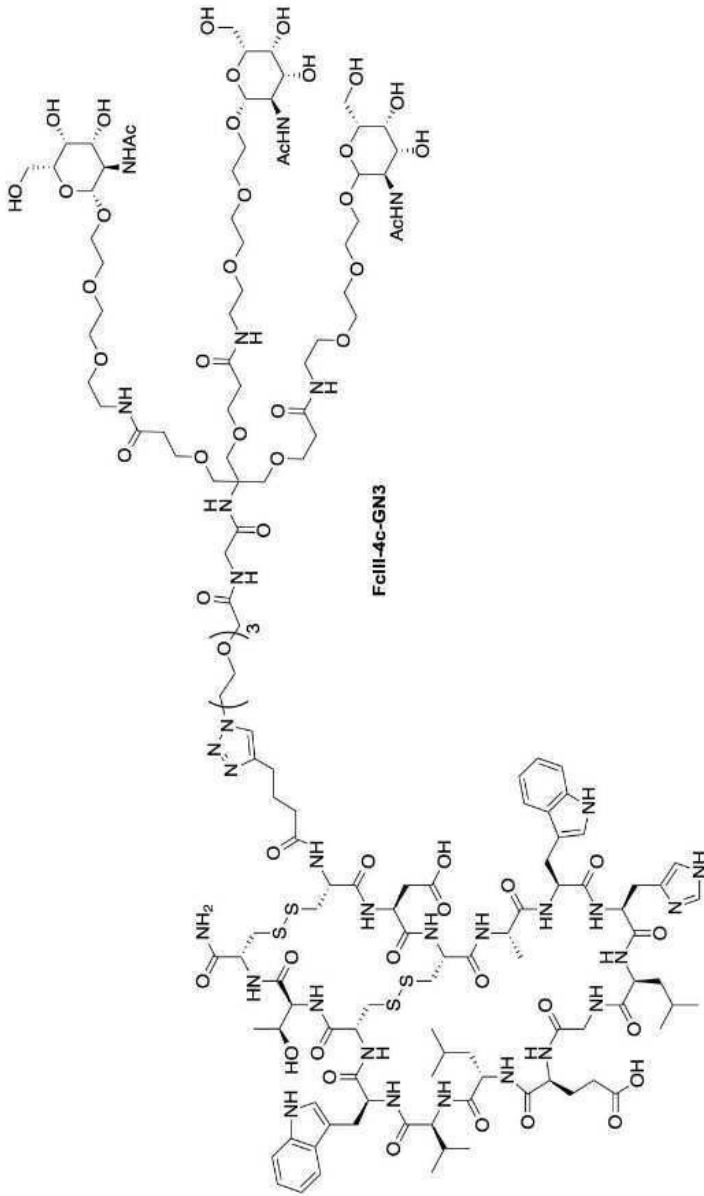
도면13



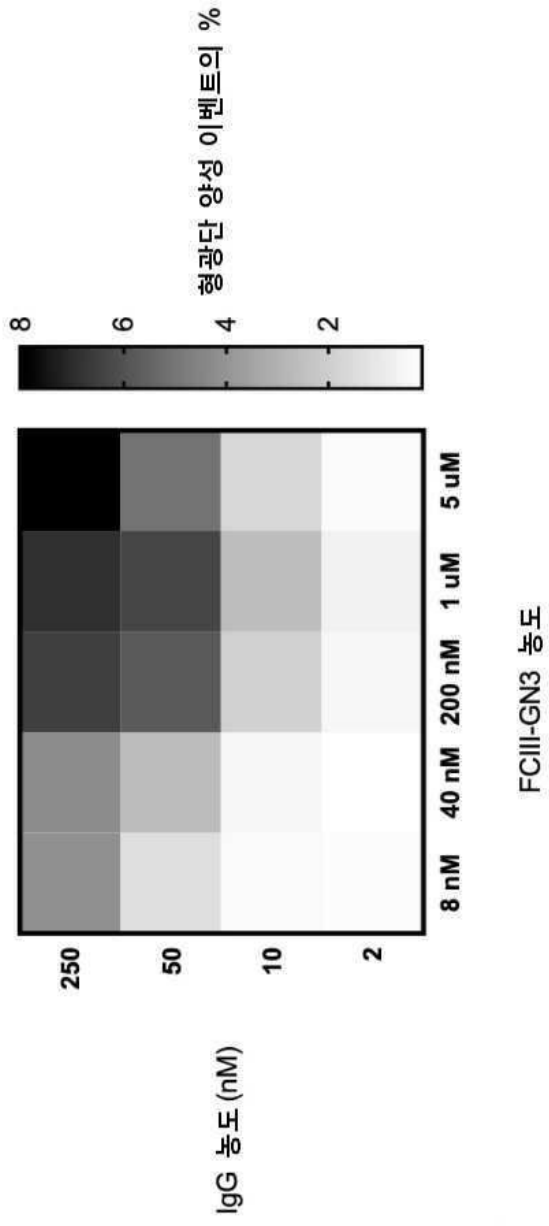
도면13a



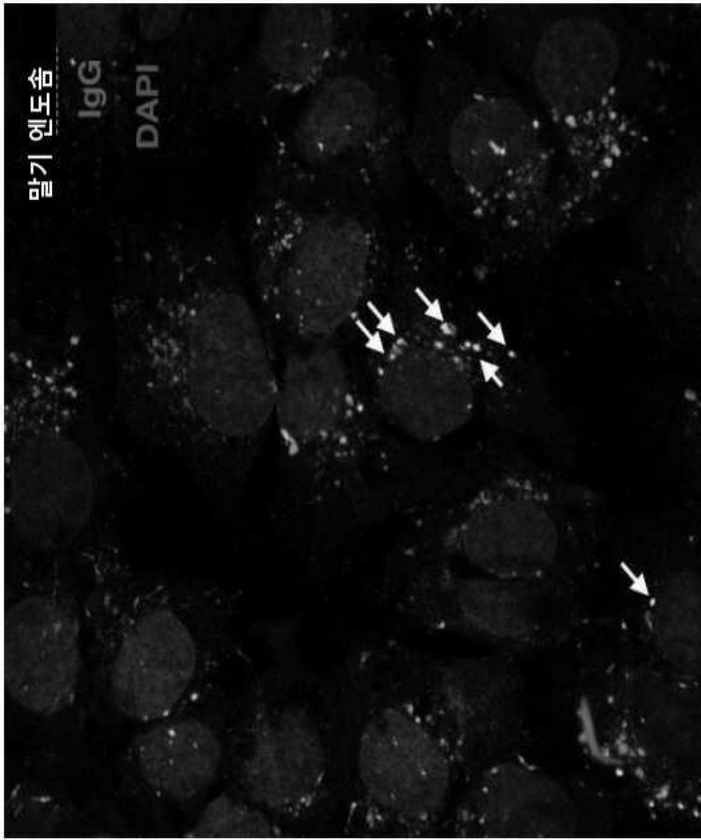
도면13b



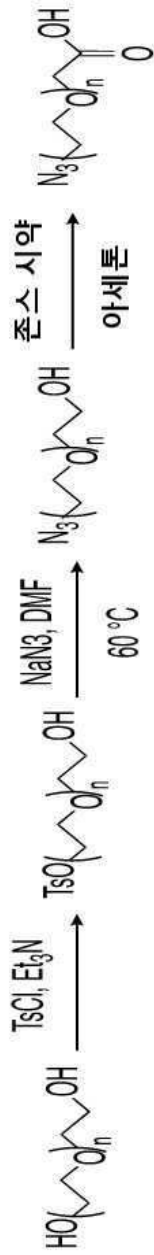
도면14



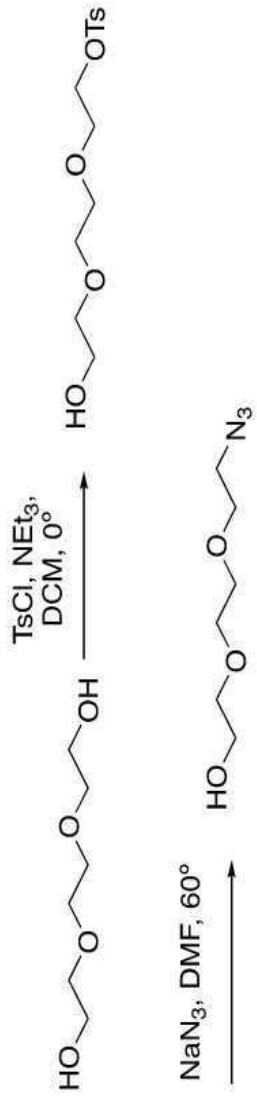
도면15



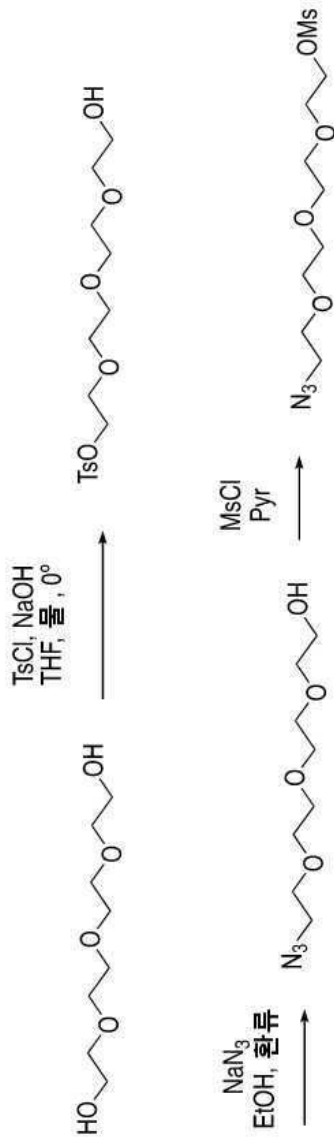
도면16



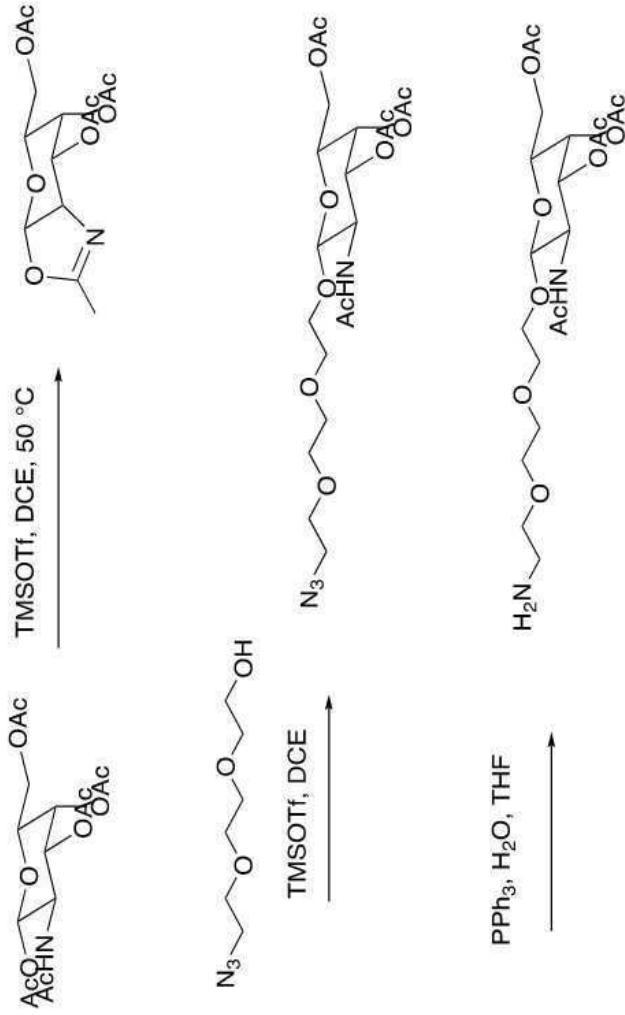
도면17



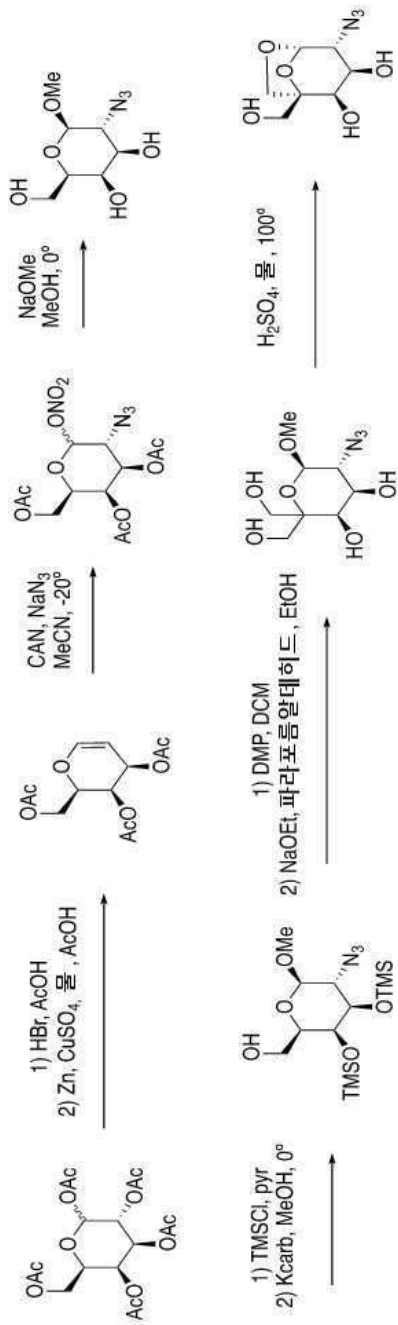
도면18



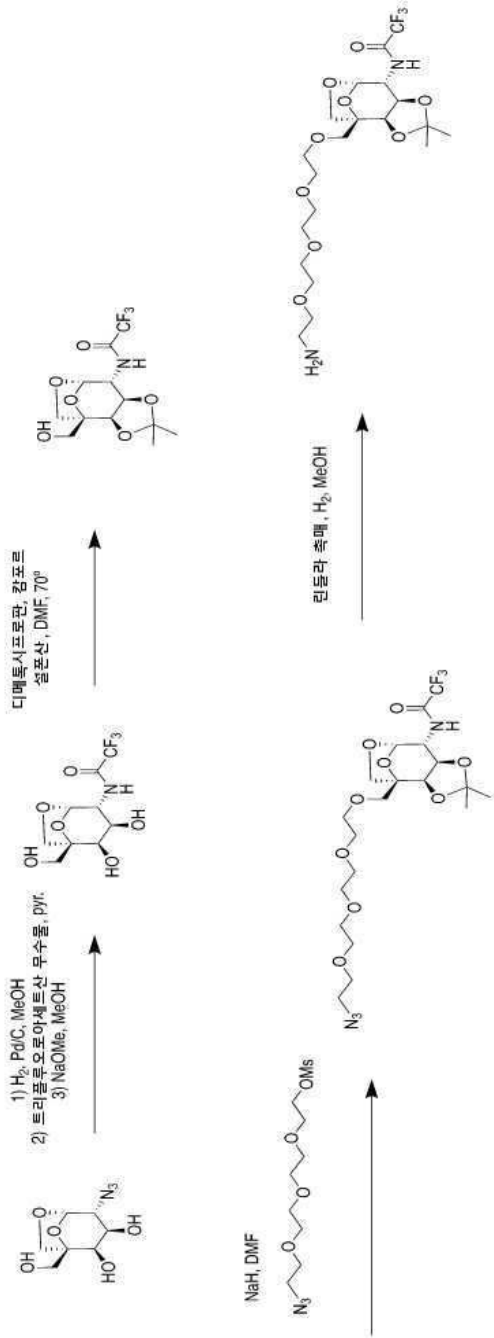
도면19



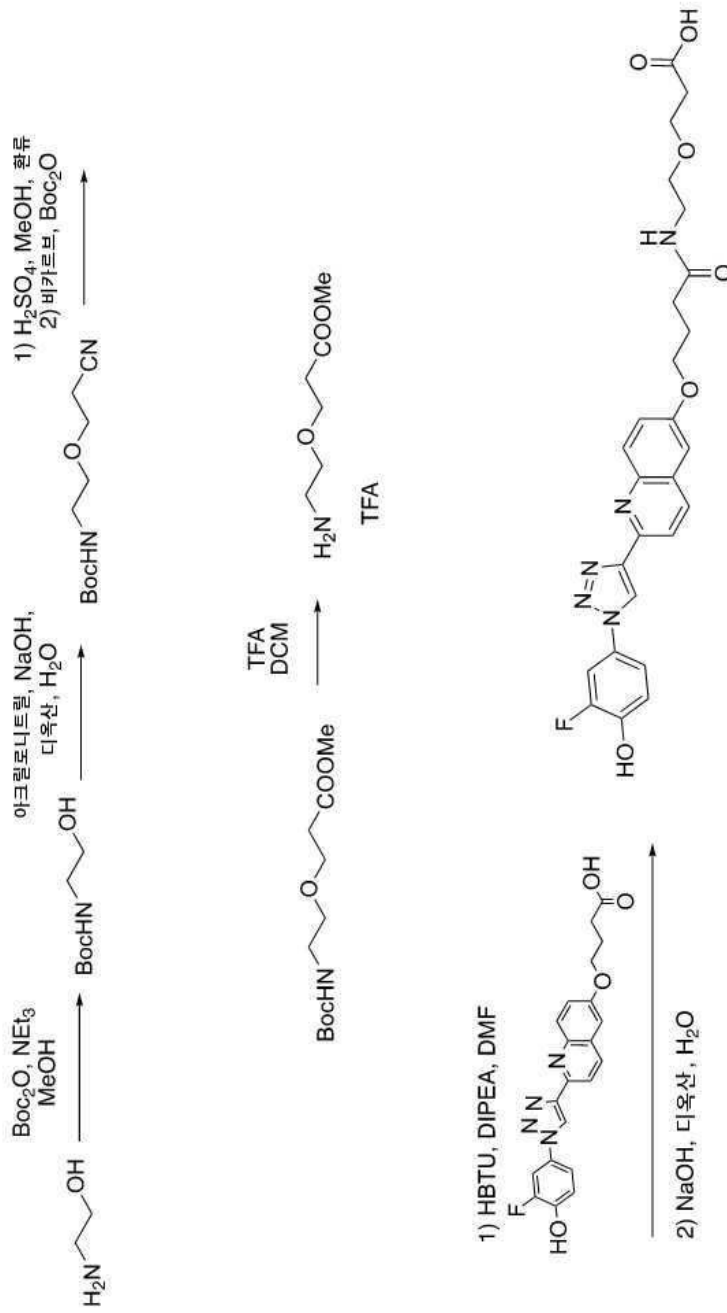
도면20



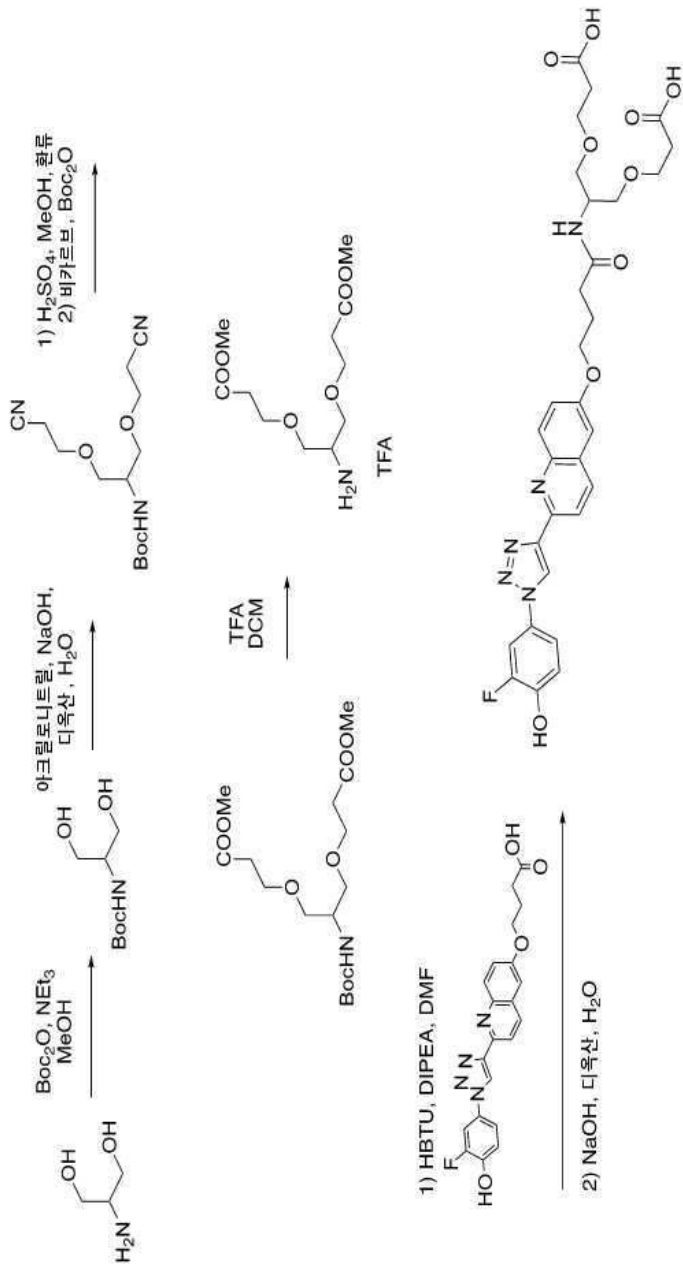
도면21



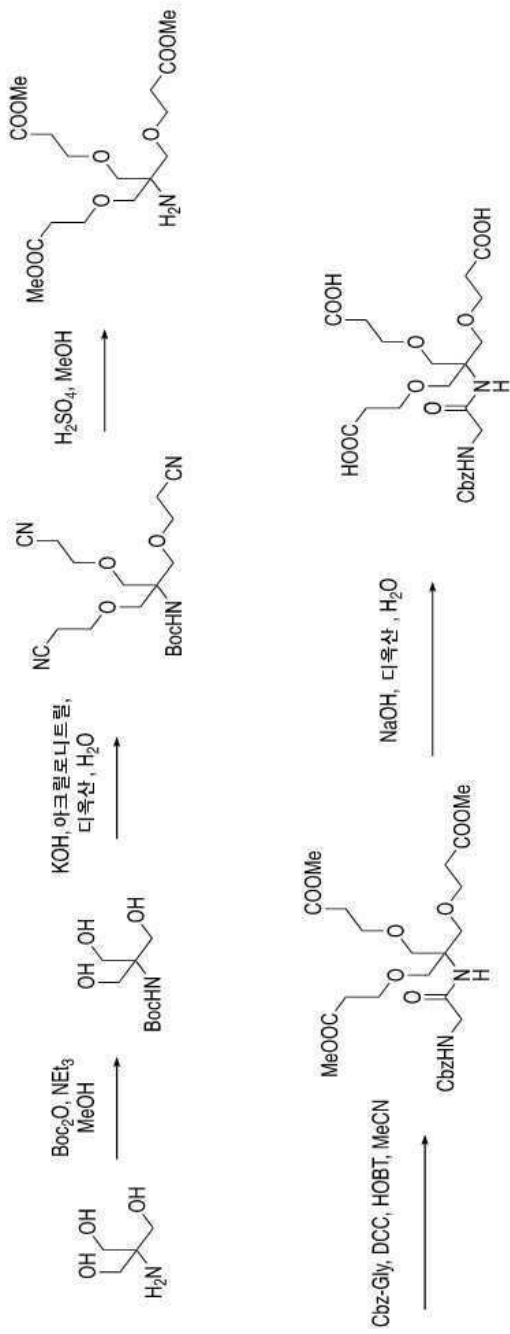
도면22



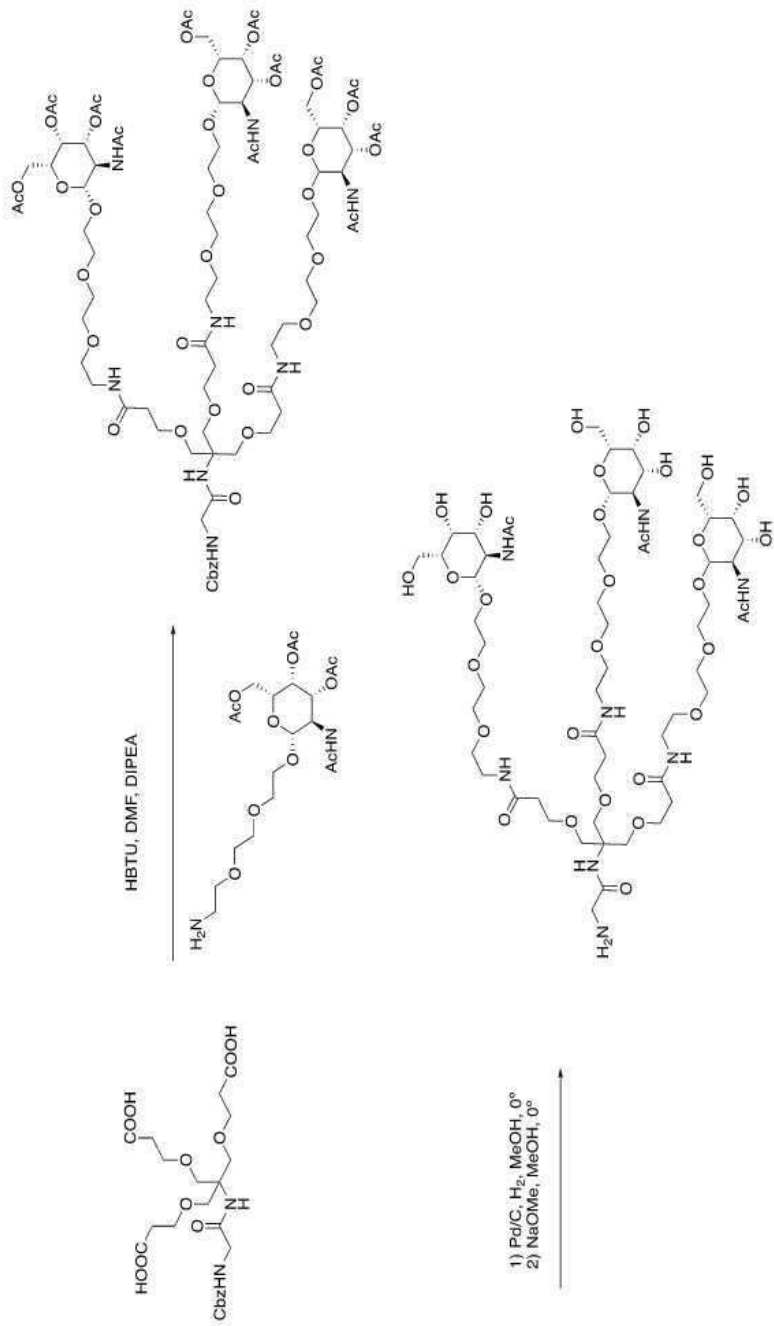
도면23



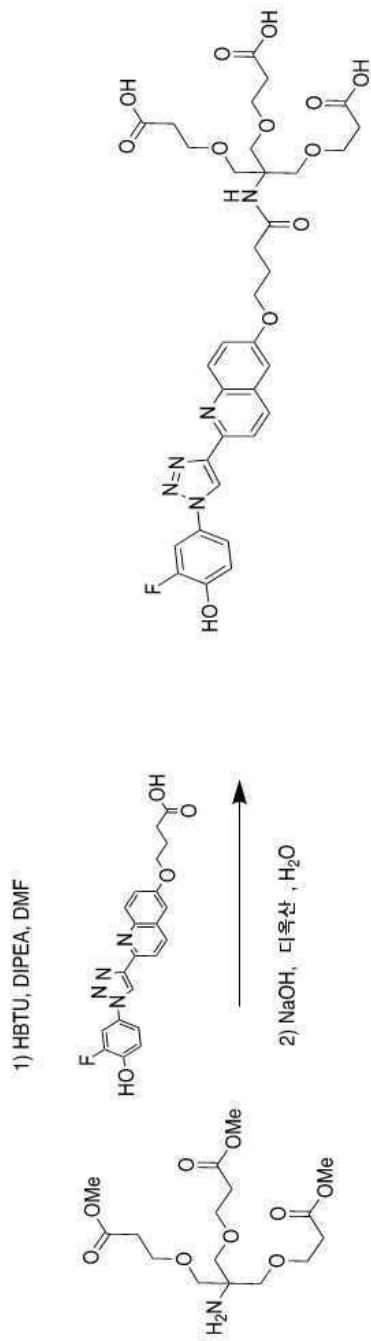
도면24



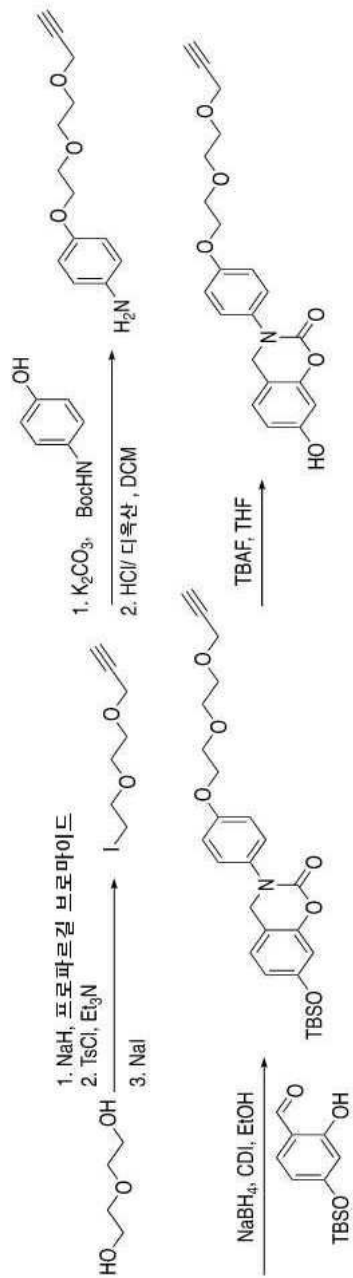
도면25



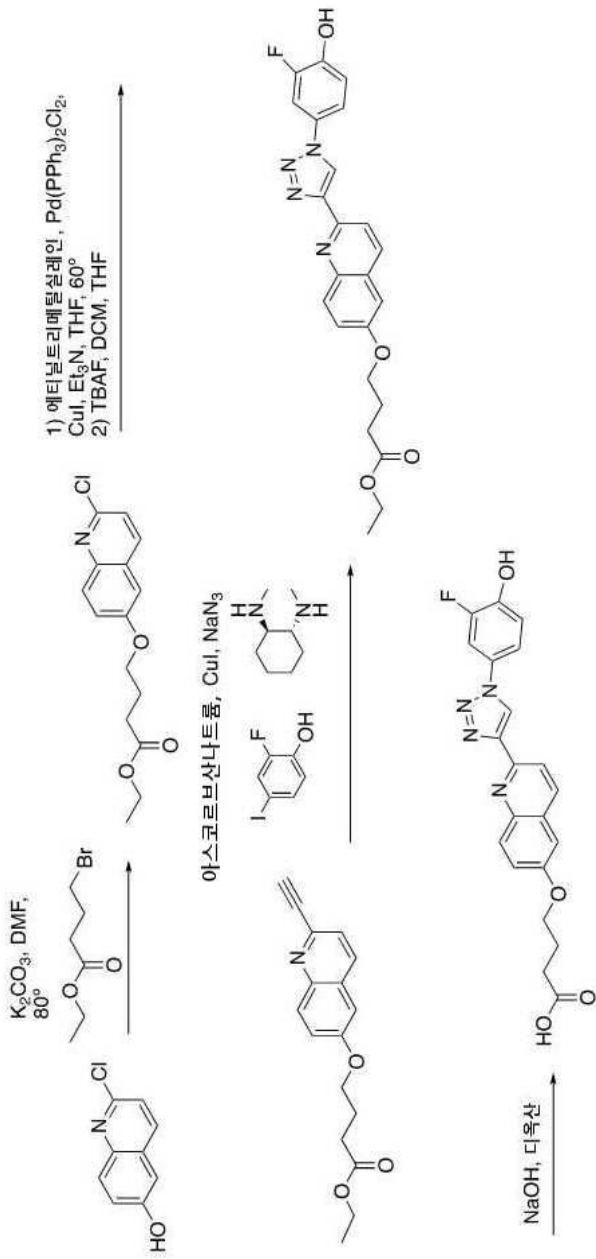
도면26



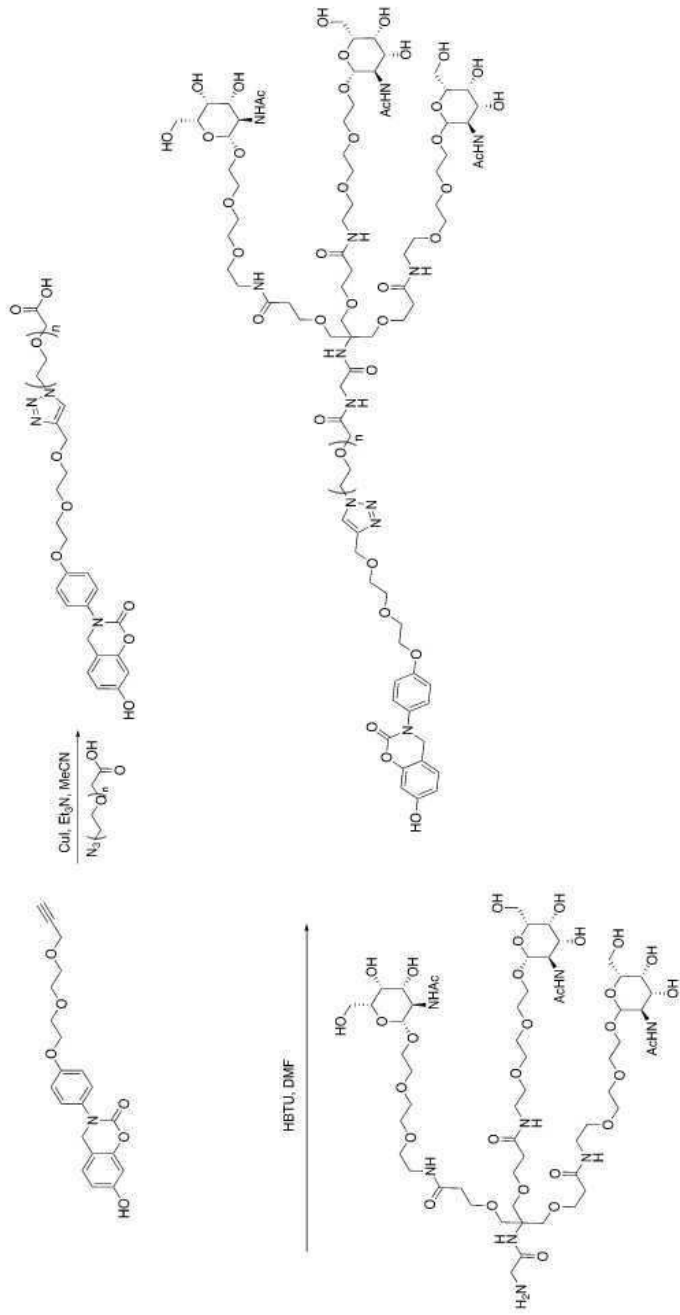
도면27



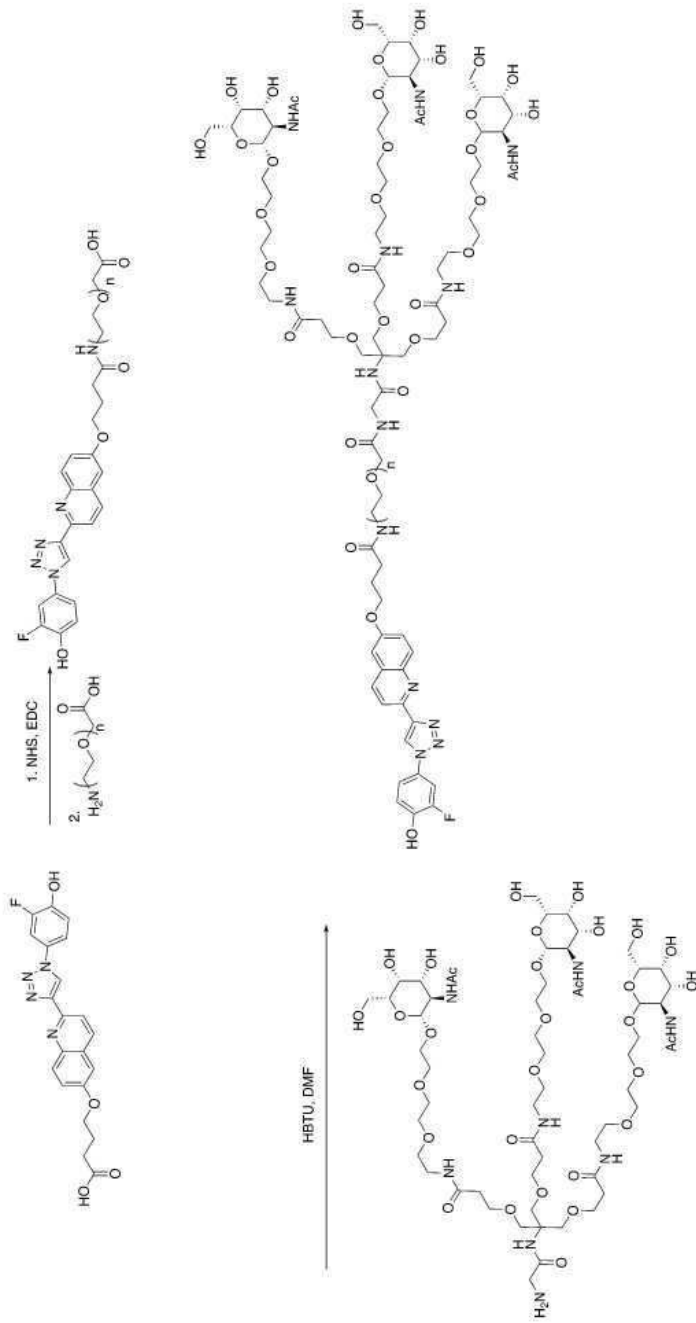
도면28



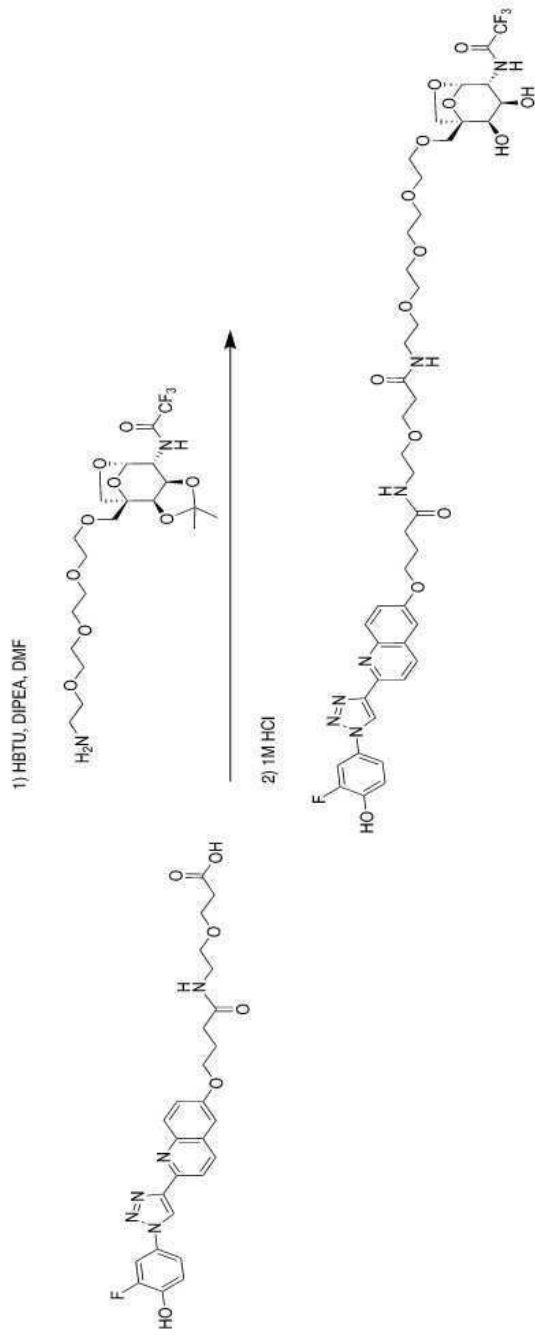
도면29



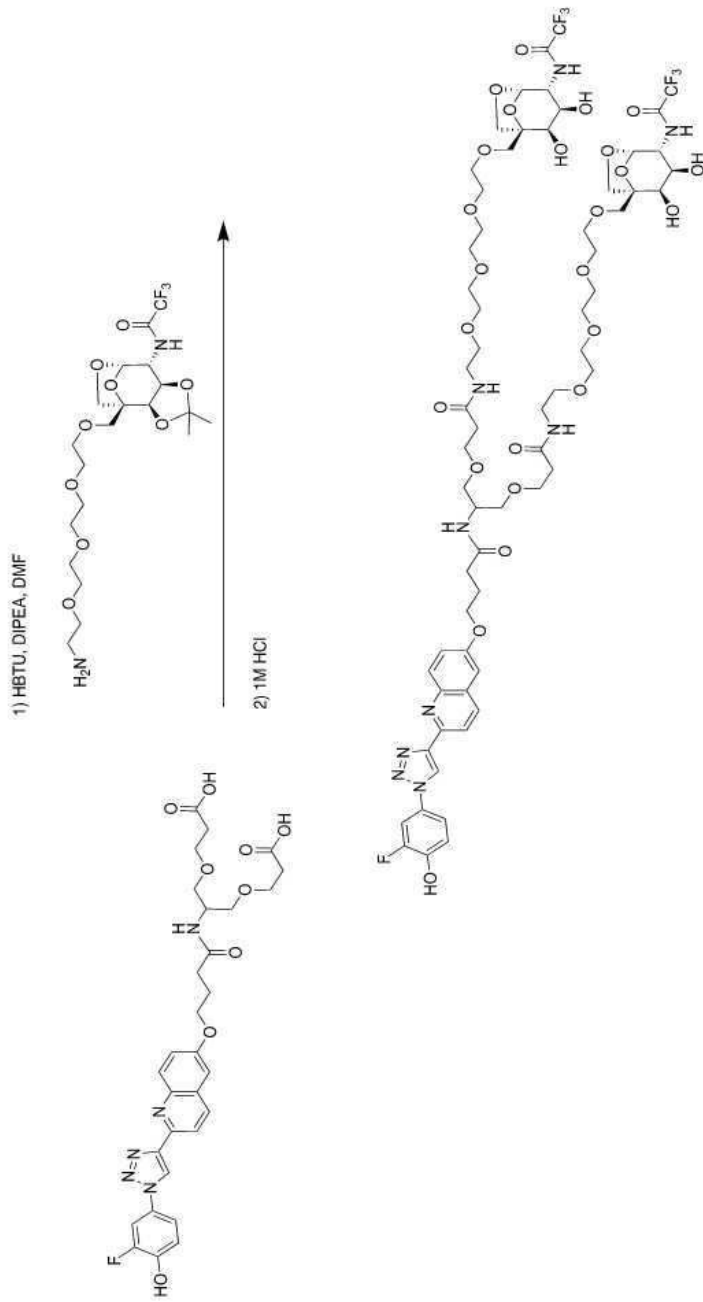
도면30



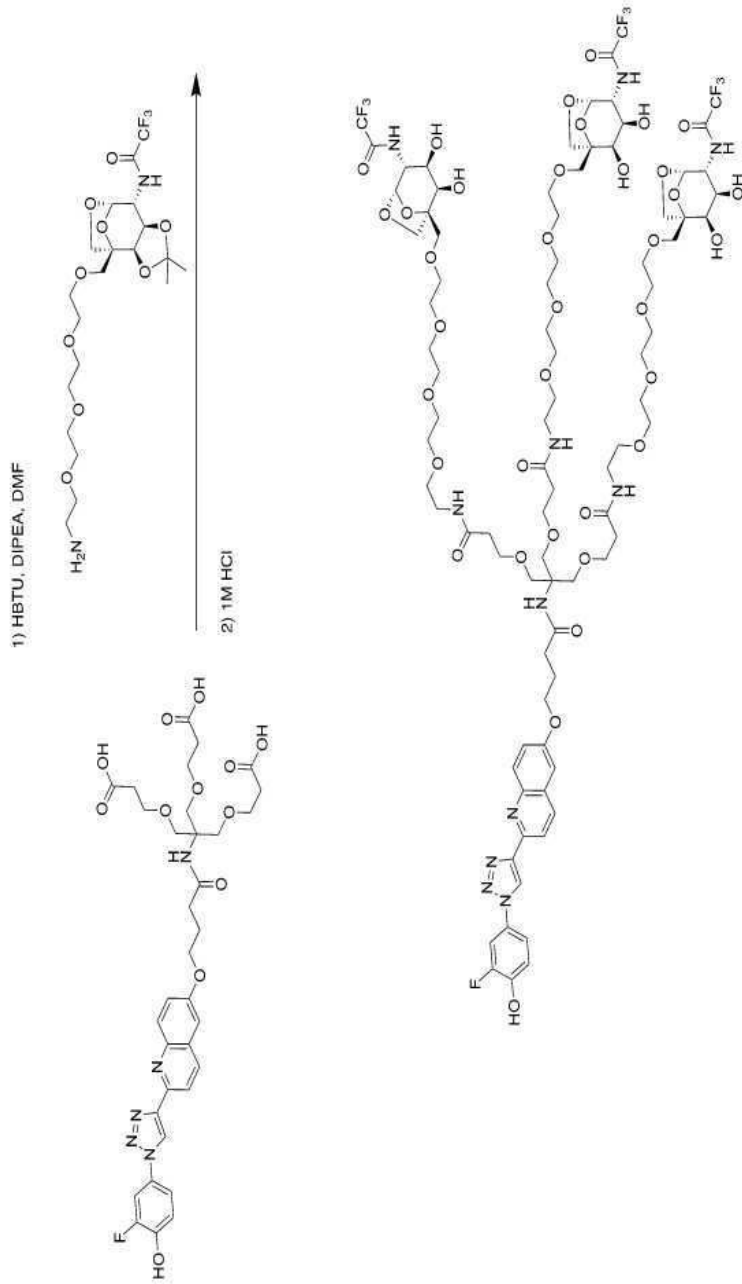
도면31



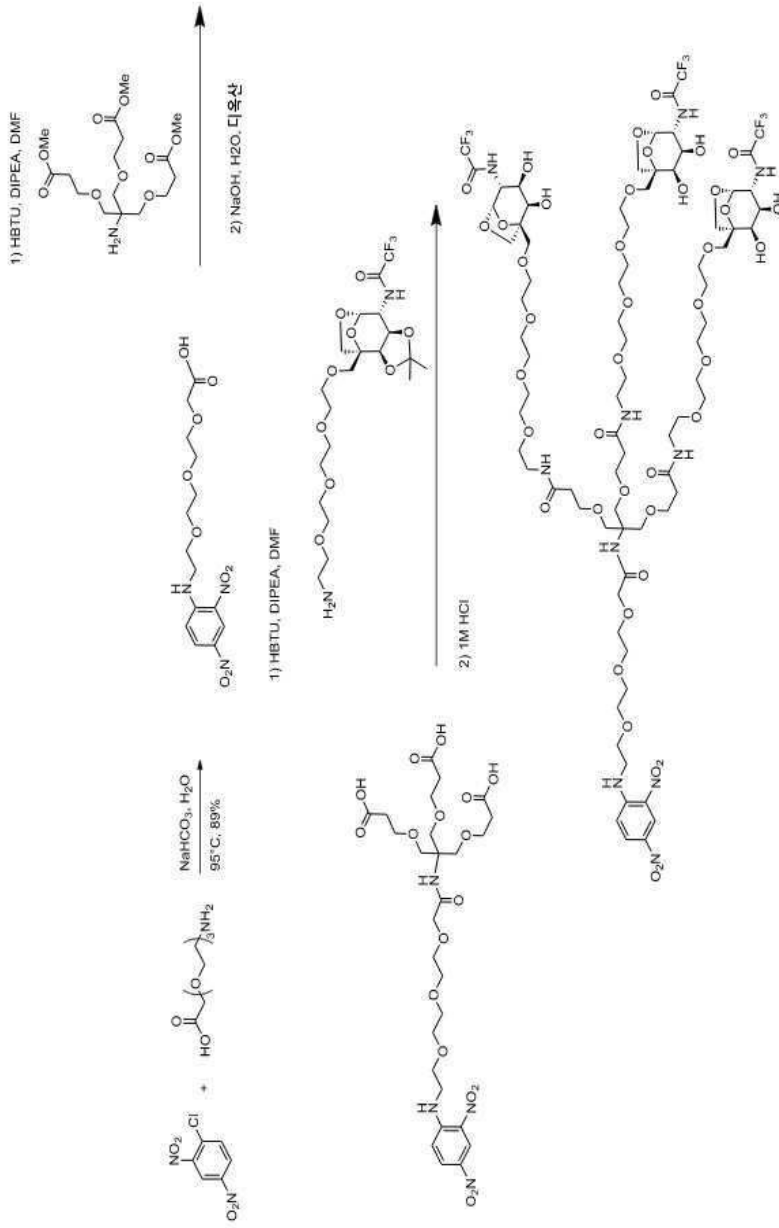
도면32



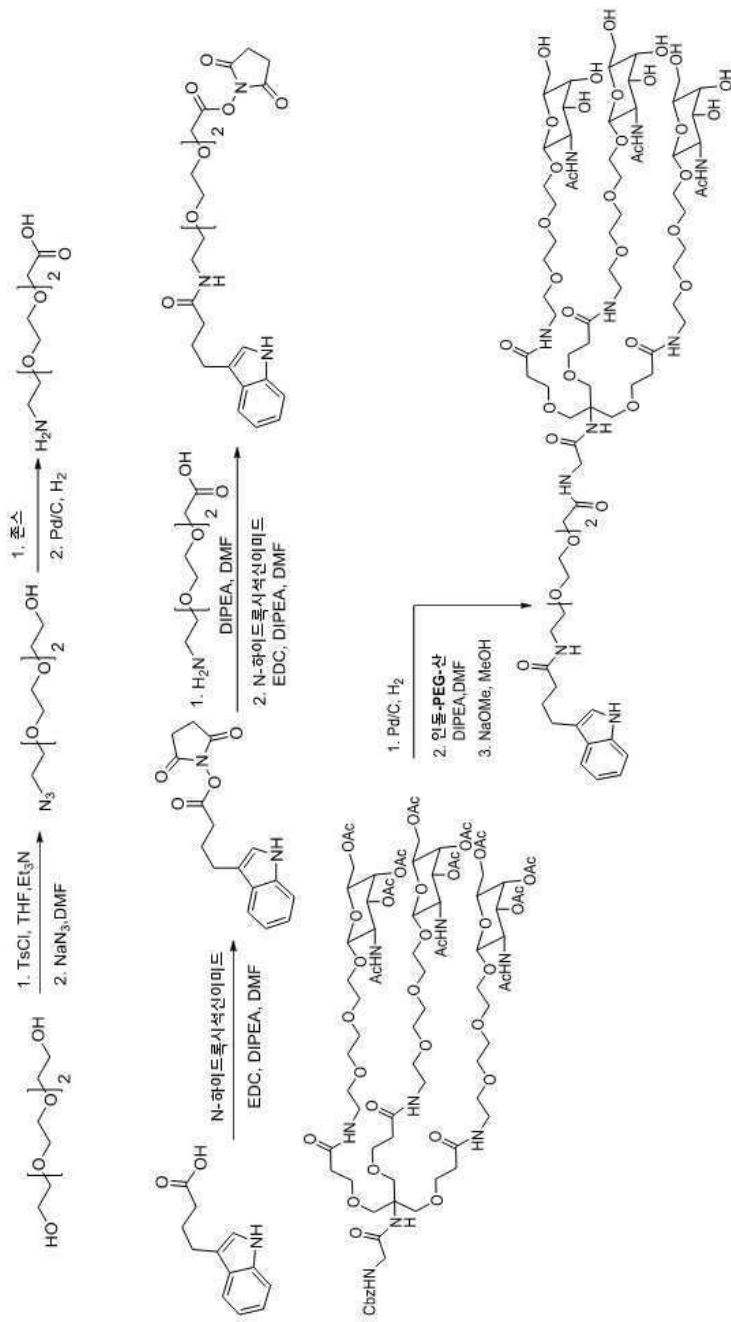
도면33



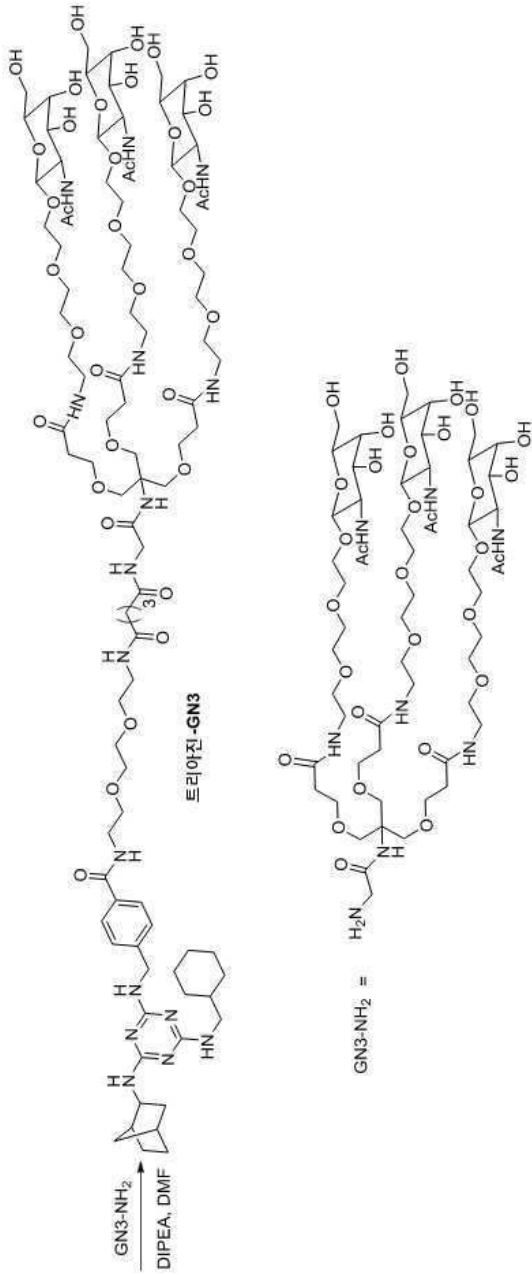
도면35



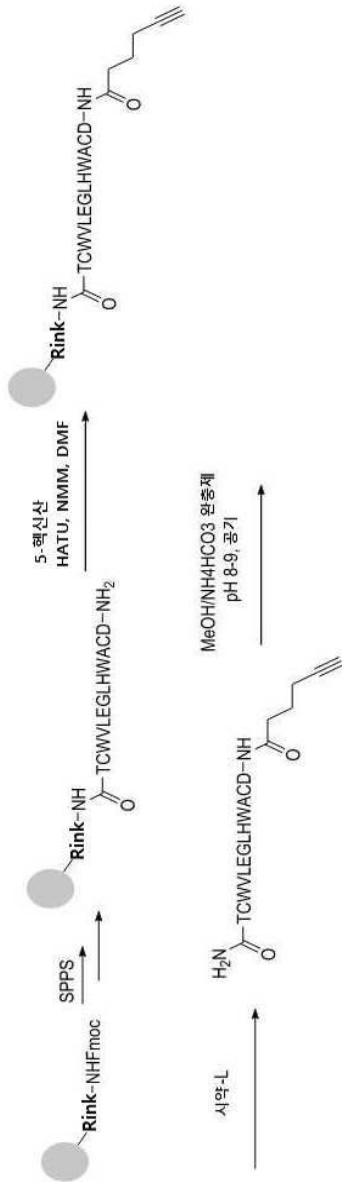
도면36



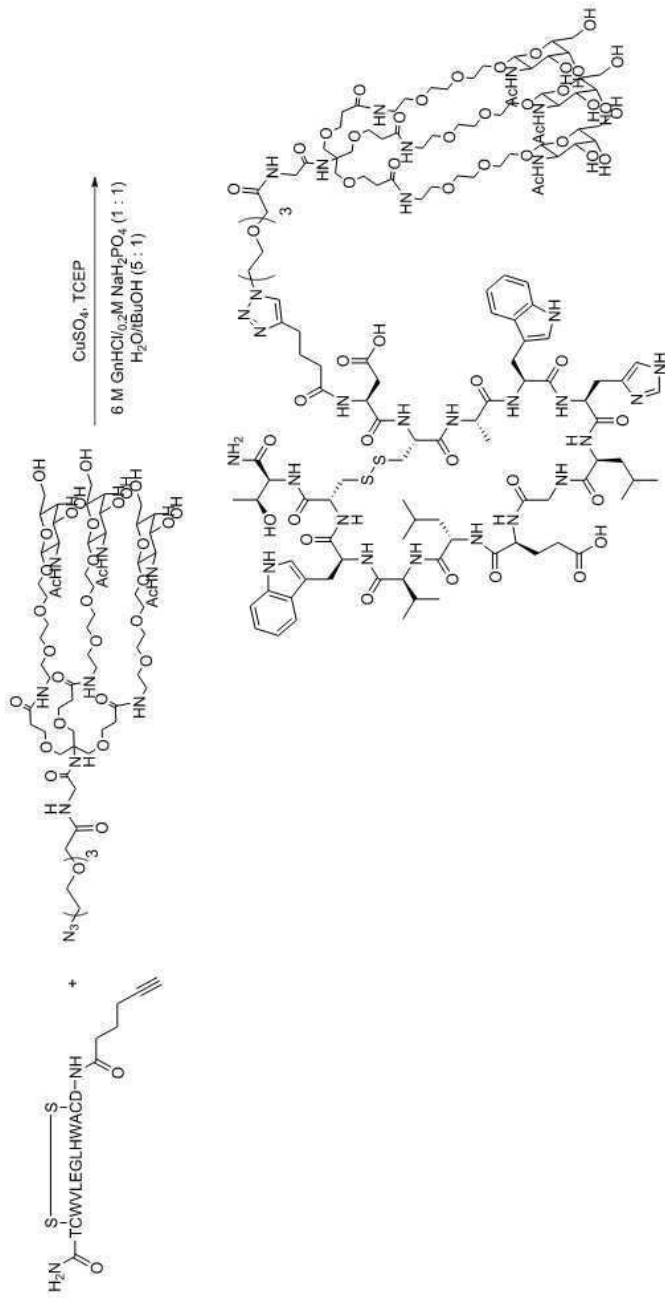
도면37a



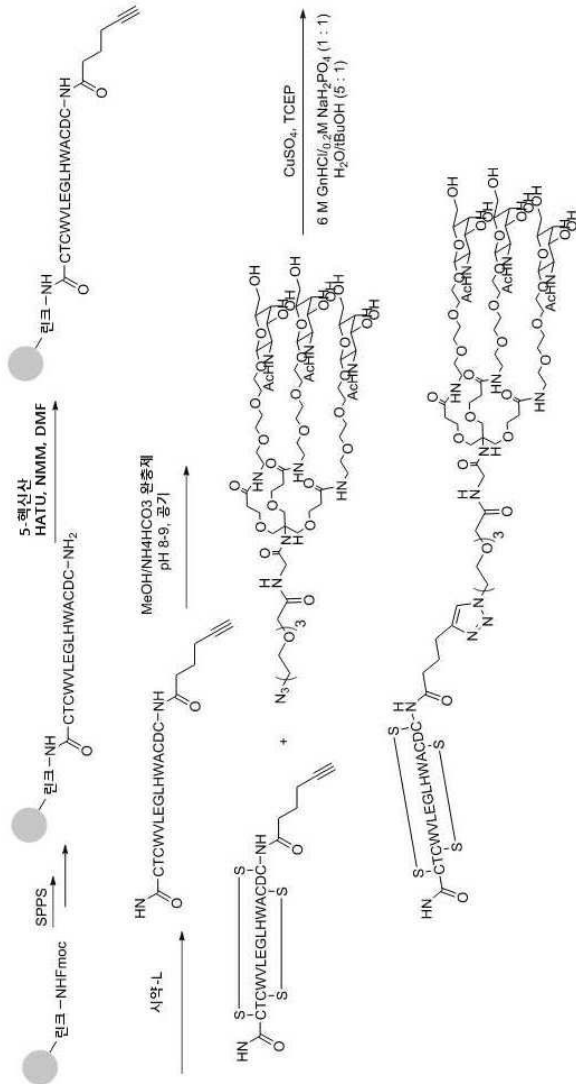
도면38



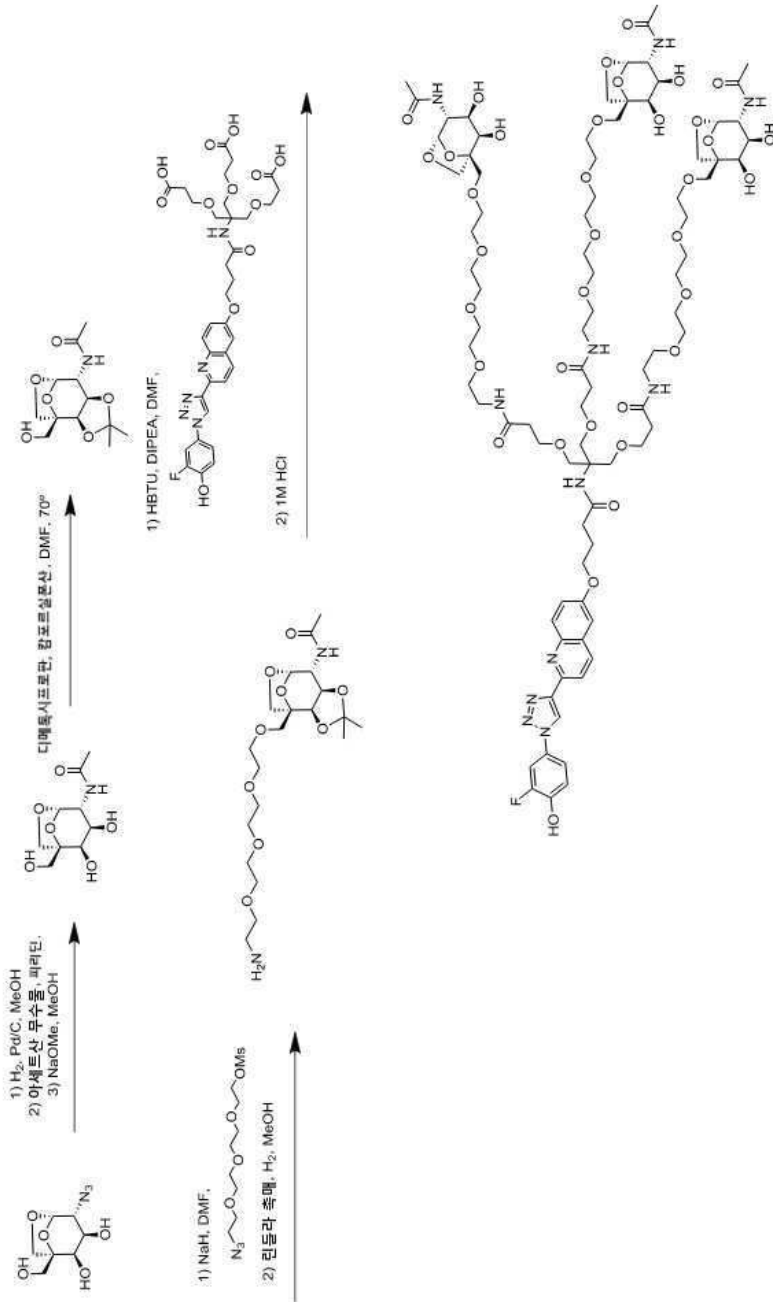
도면38a



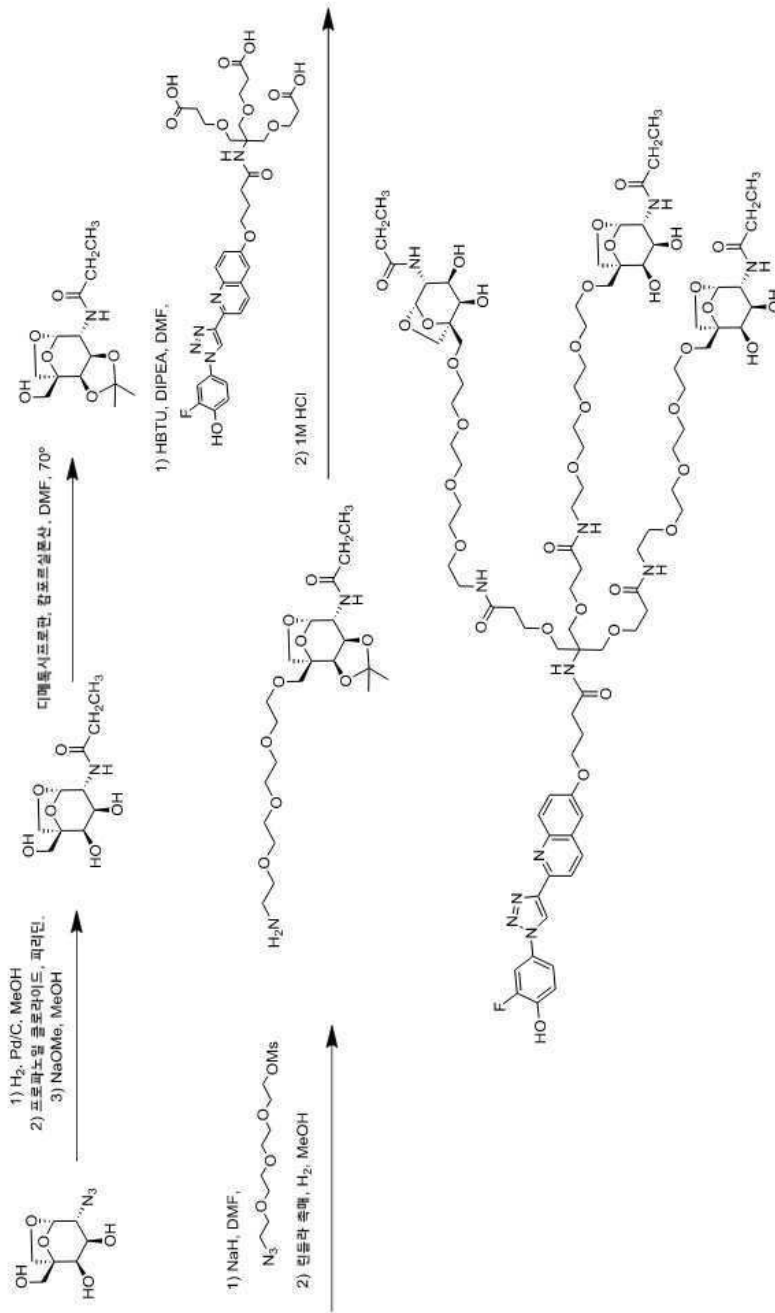
도면39



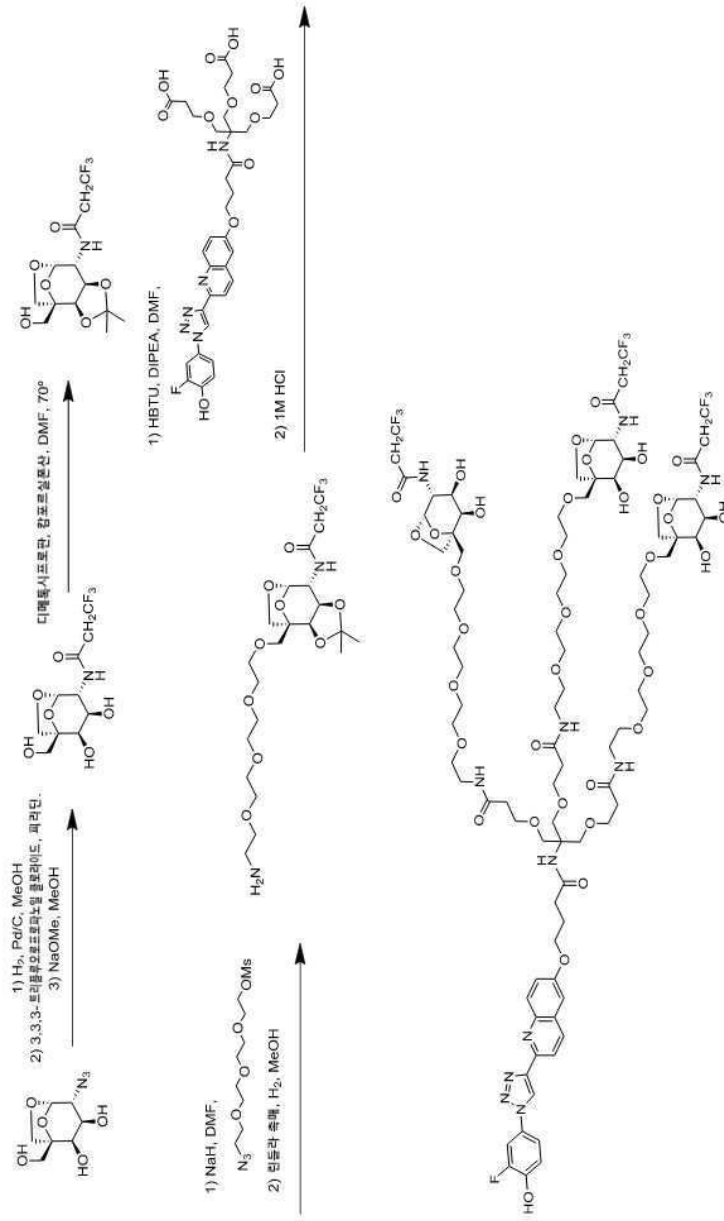
도면41



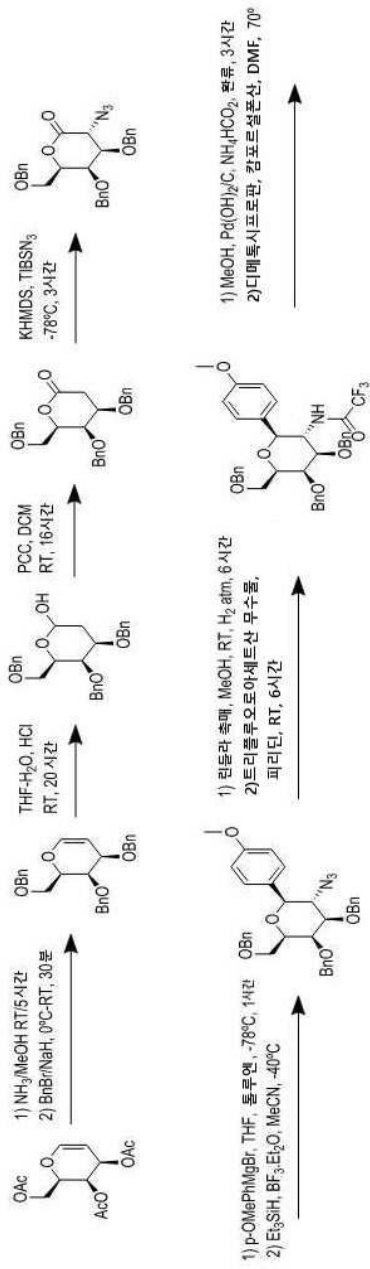
도면42



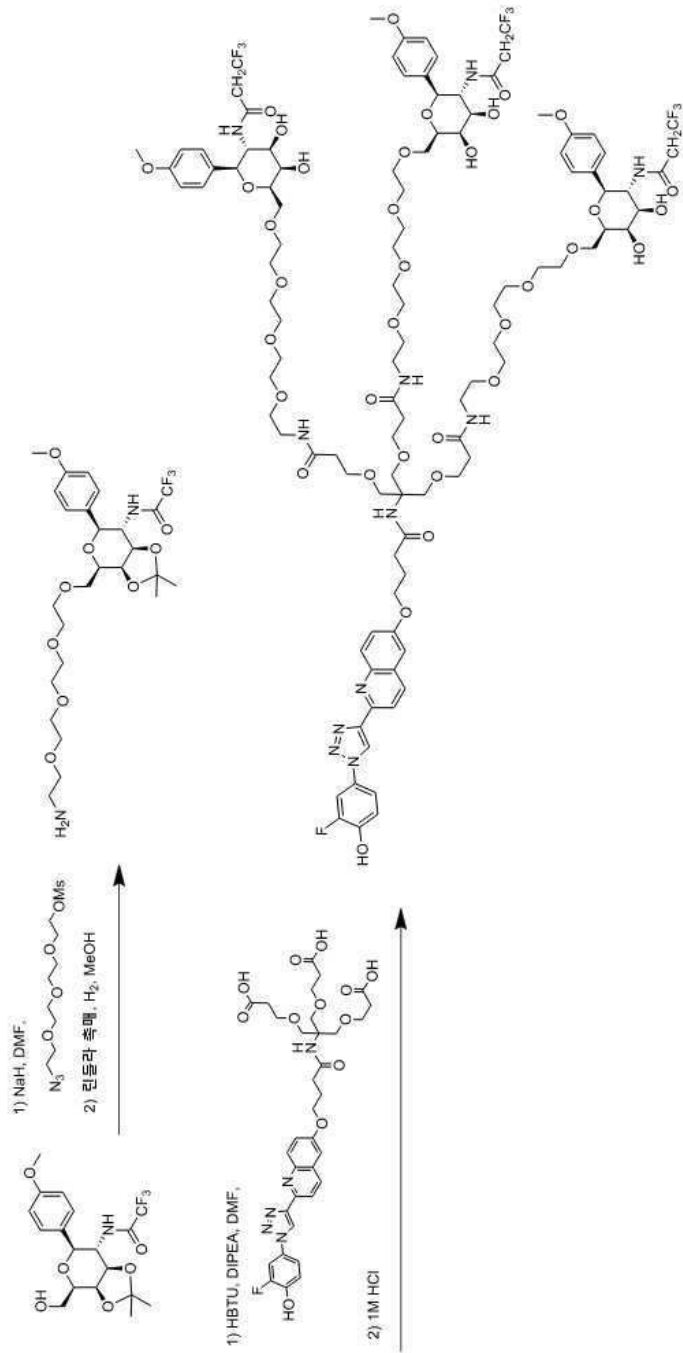
도면43



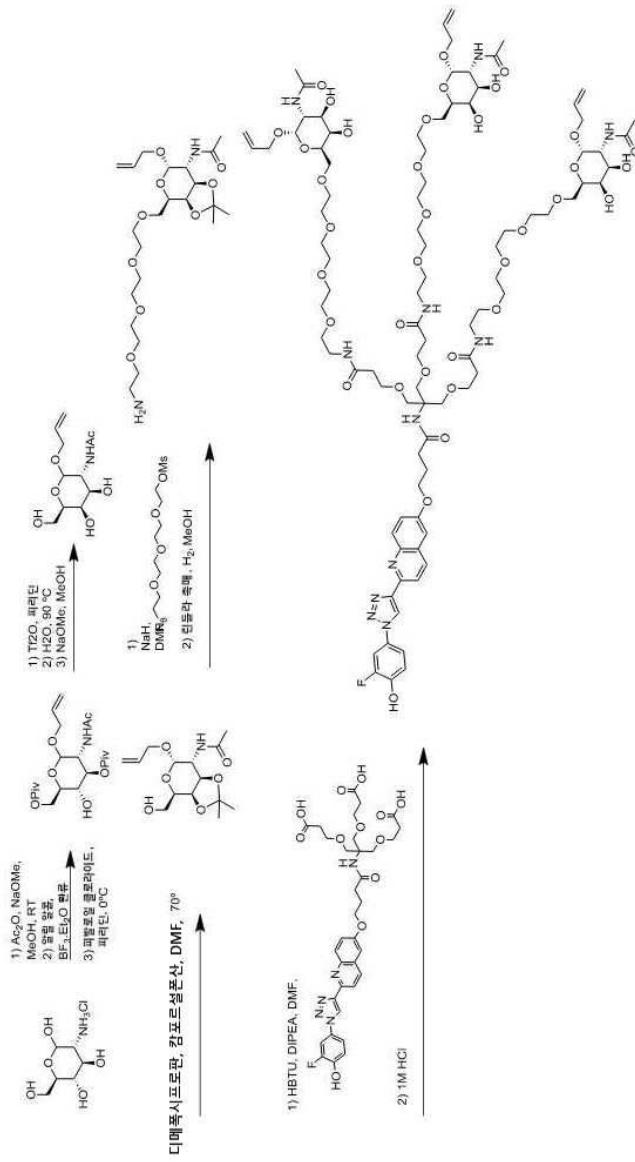
도면44



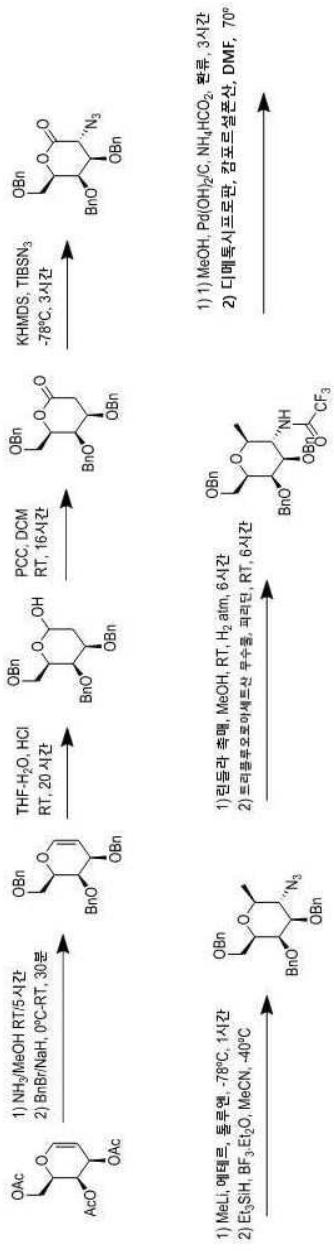
도면44a



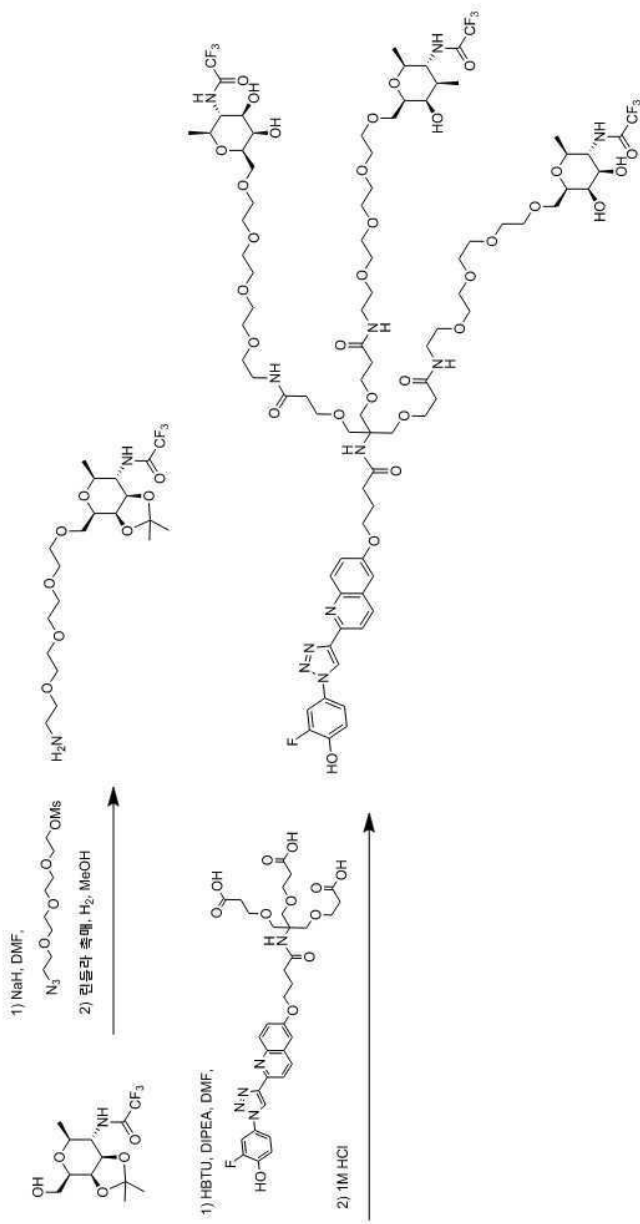
도면45



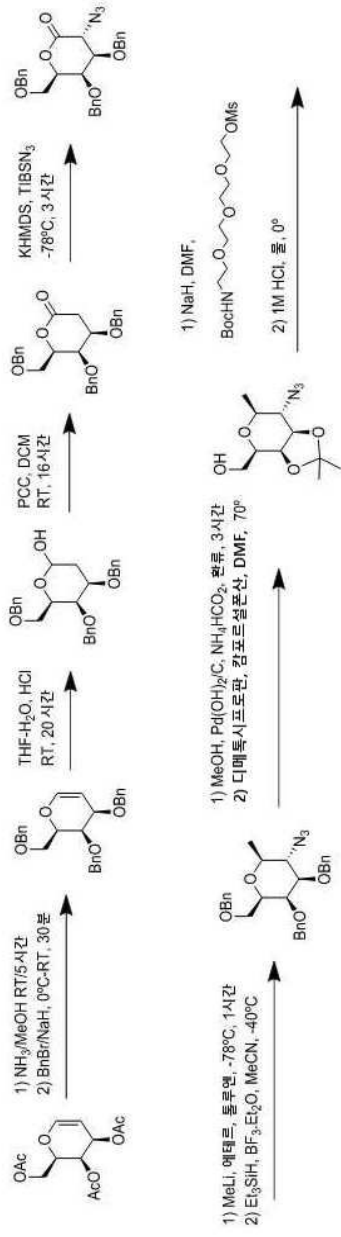
도면46



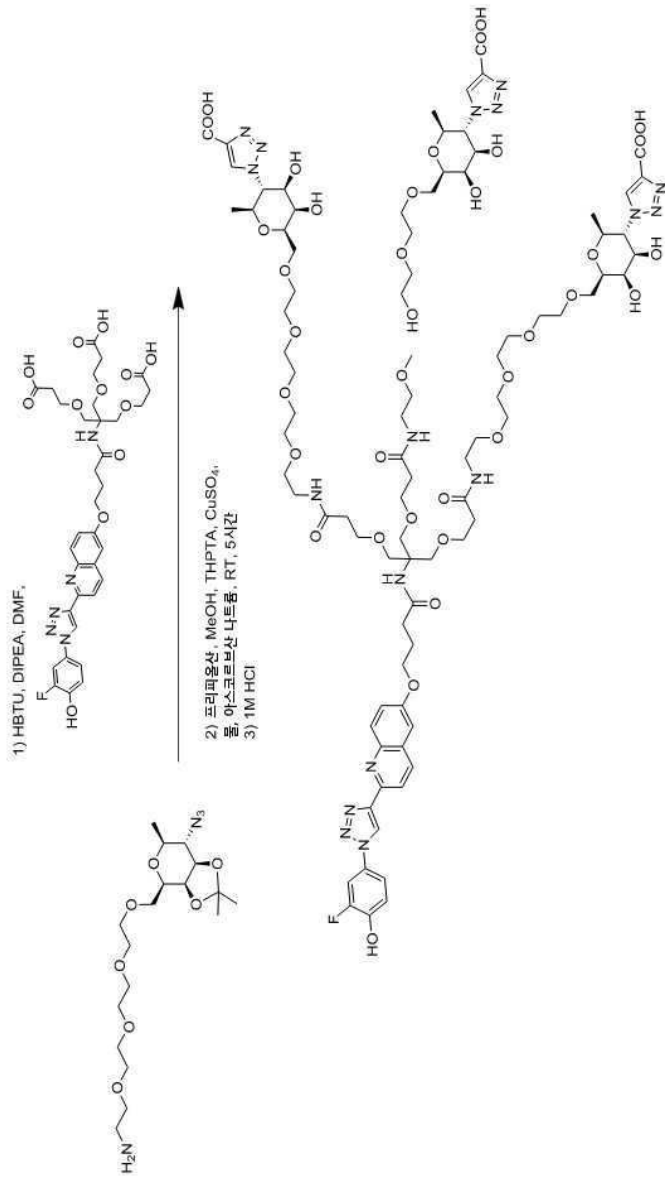
도면46a



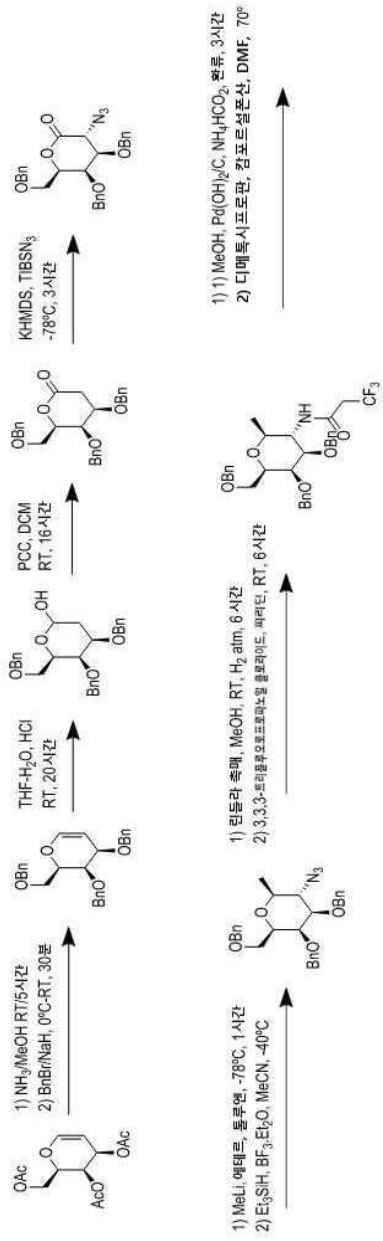
도면47



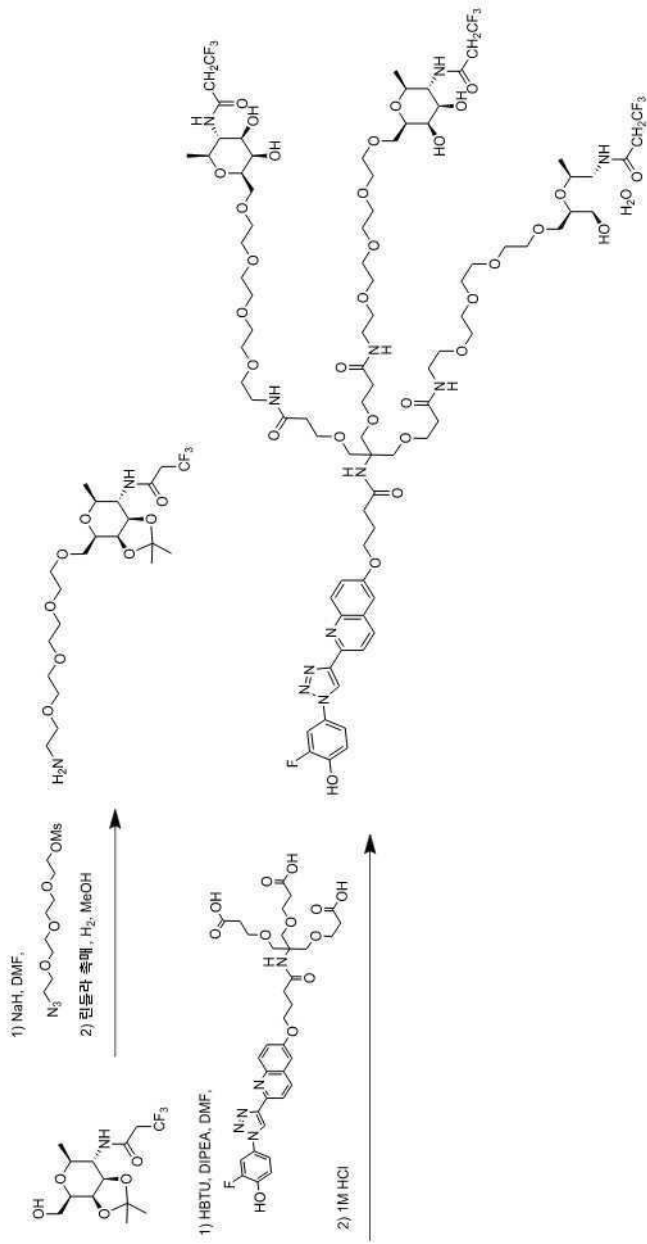
도면47a



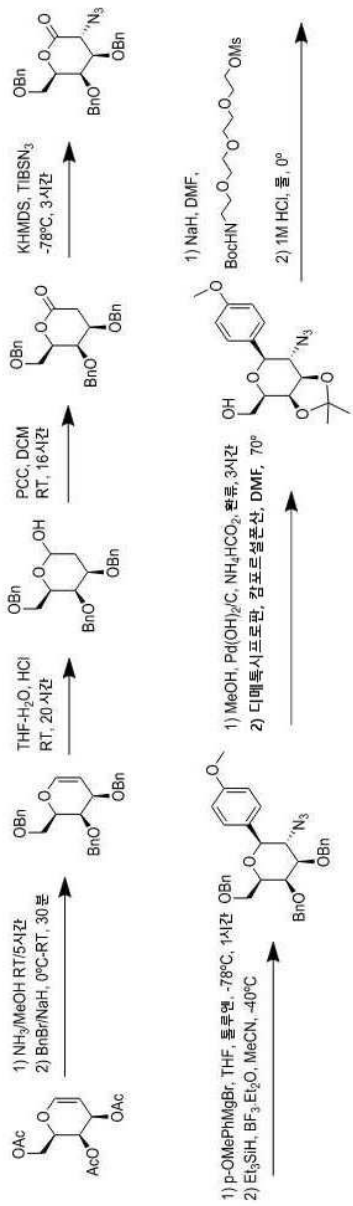
도면48



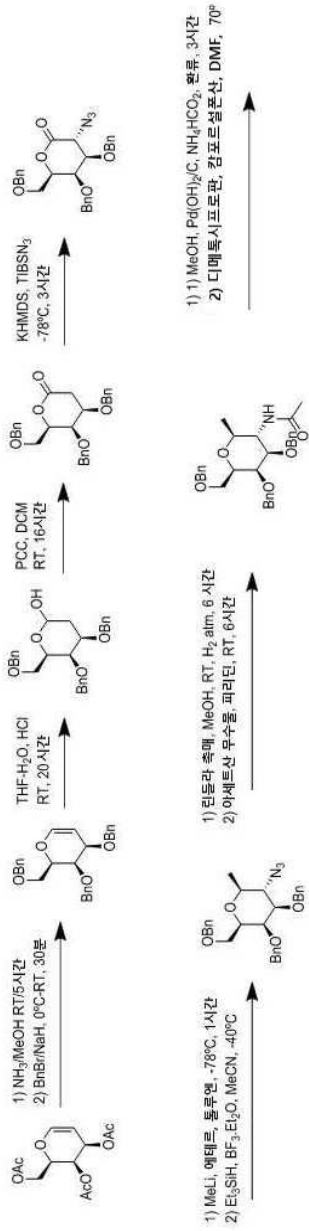
도면48a



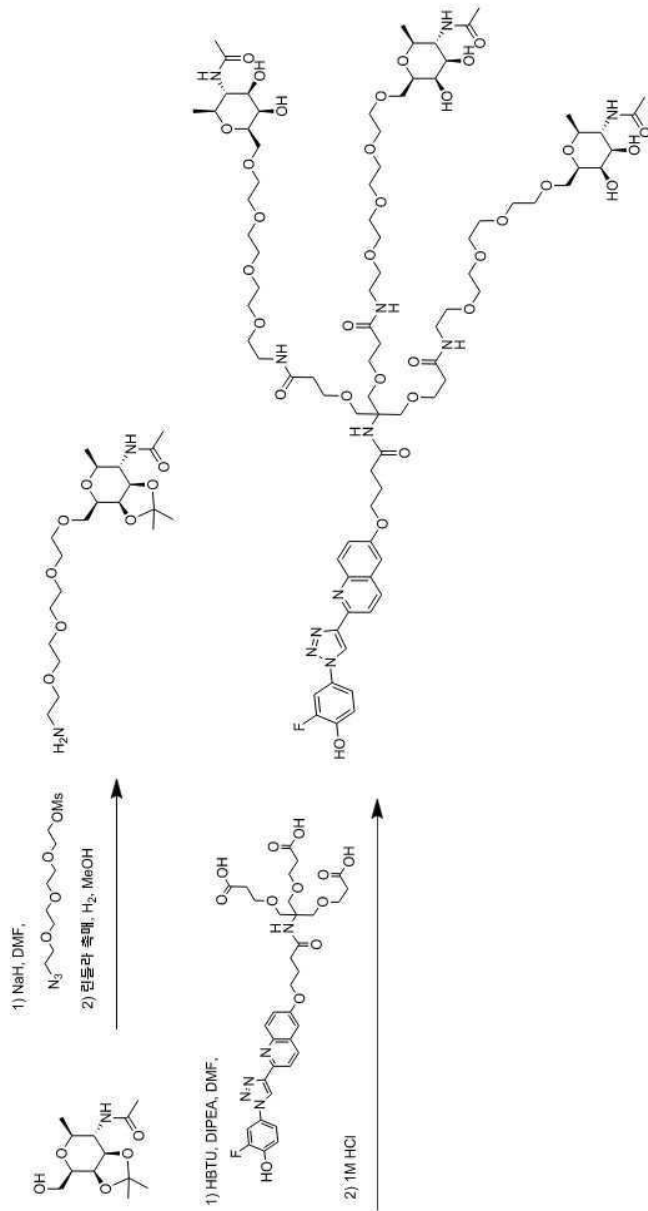
도면49



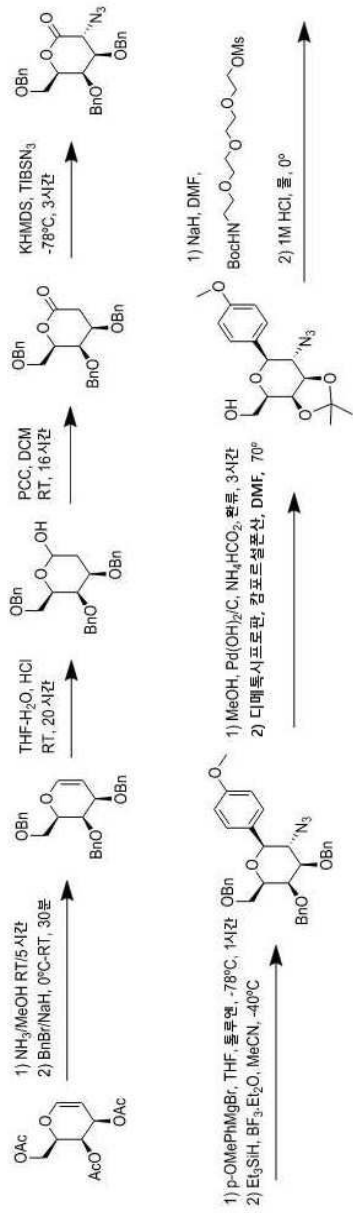
도면50



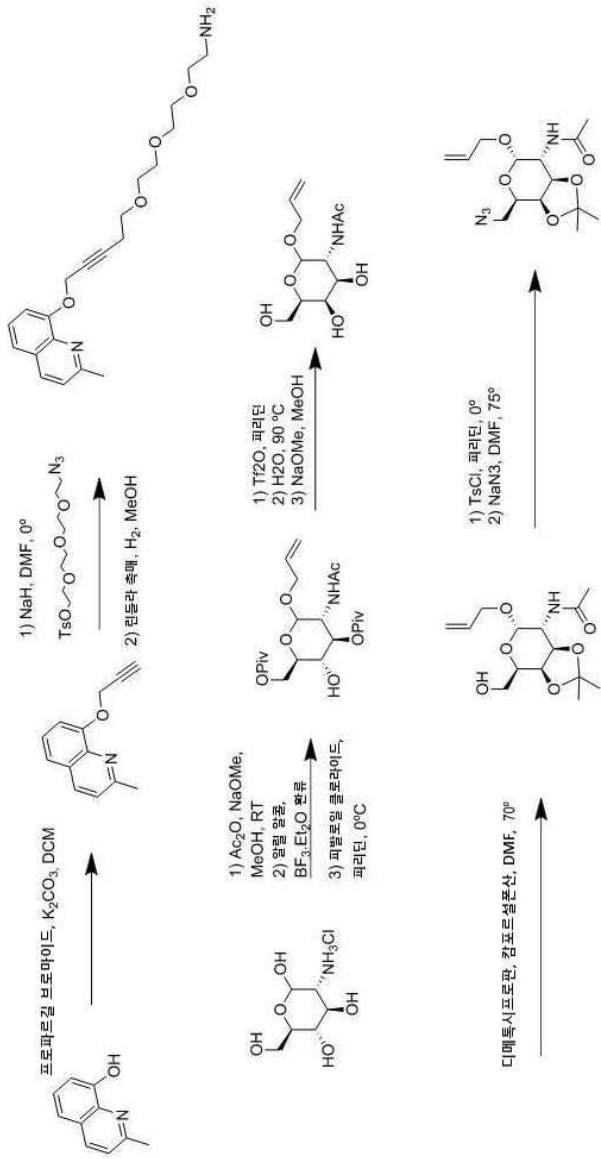
도면50a



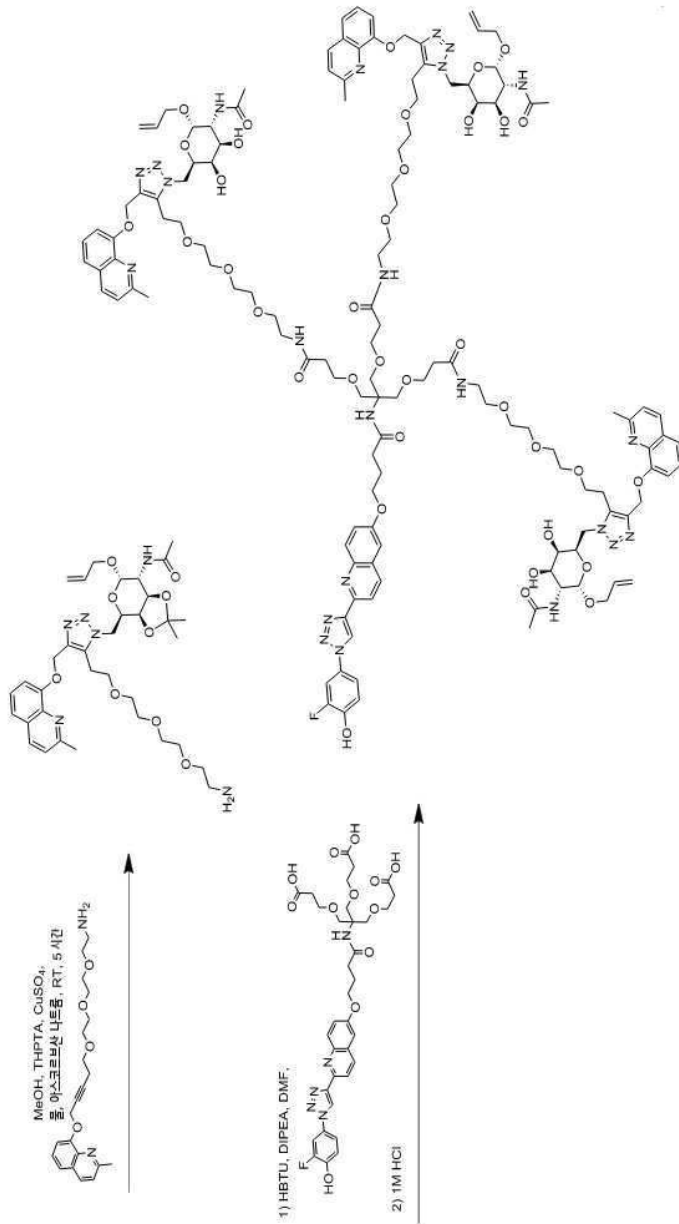
도면51



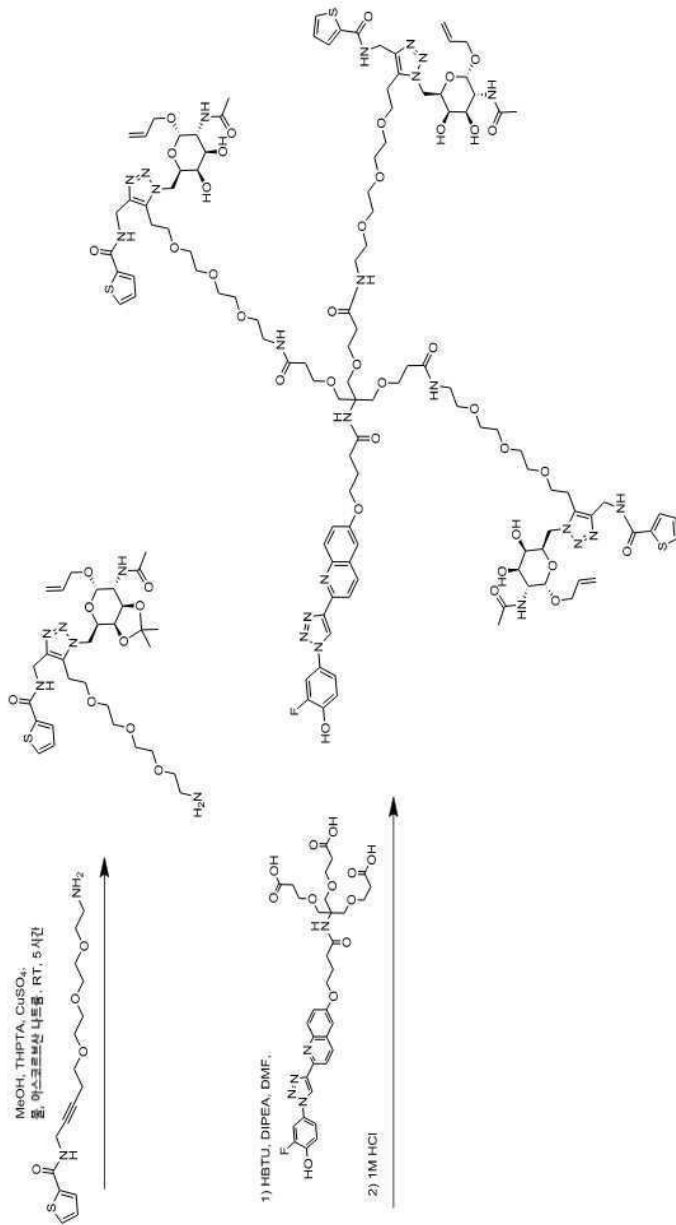
도면52



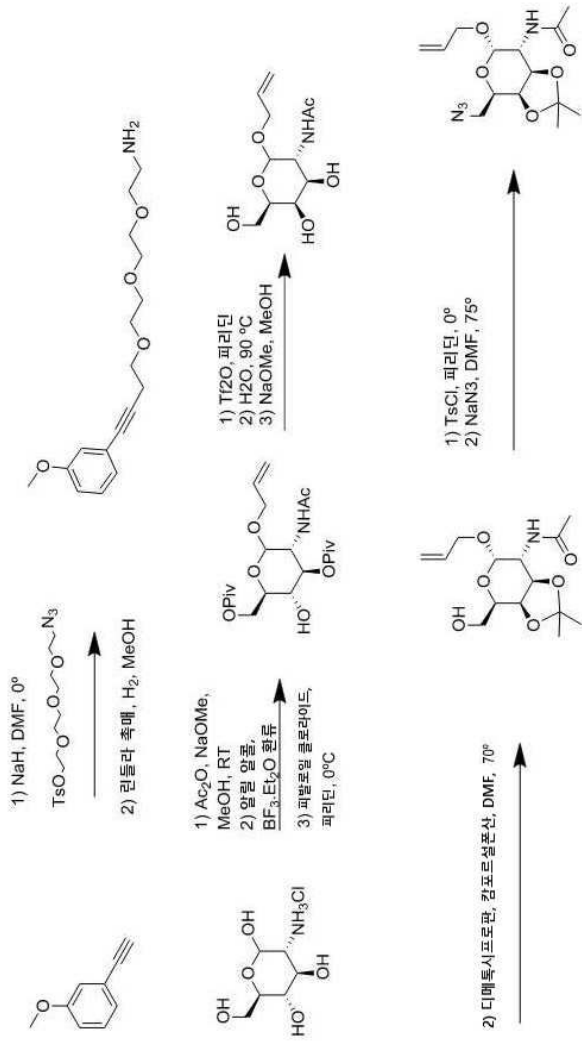
도면52a



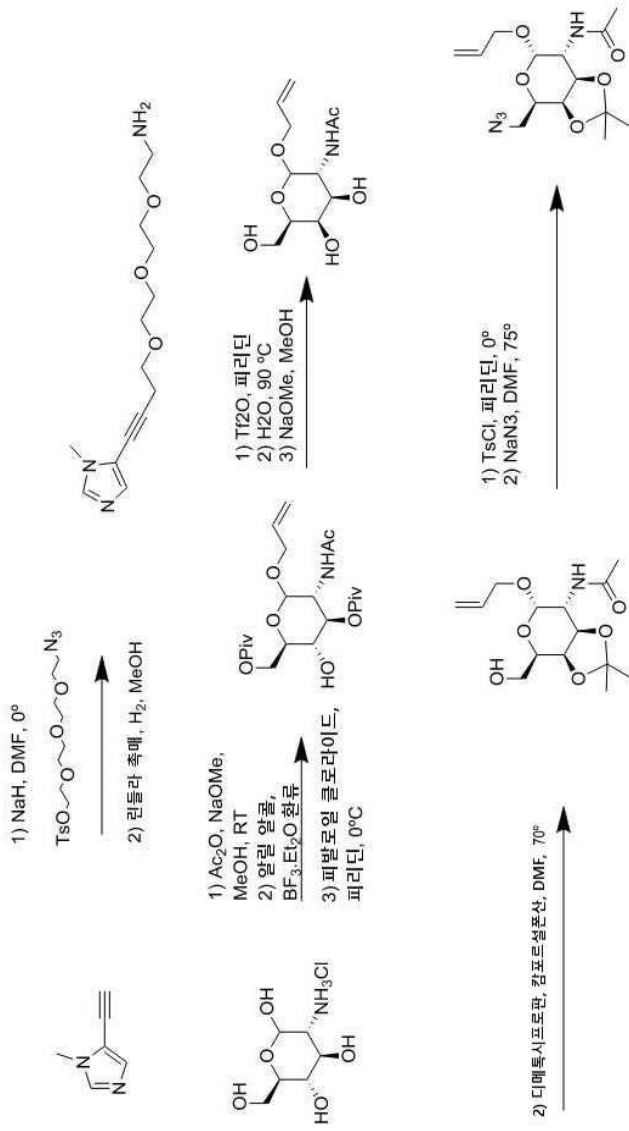
도면53a



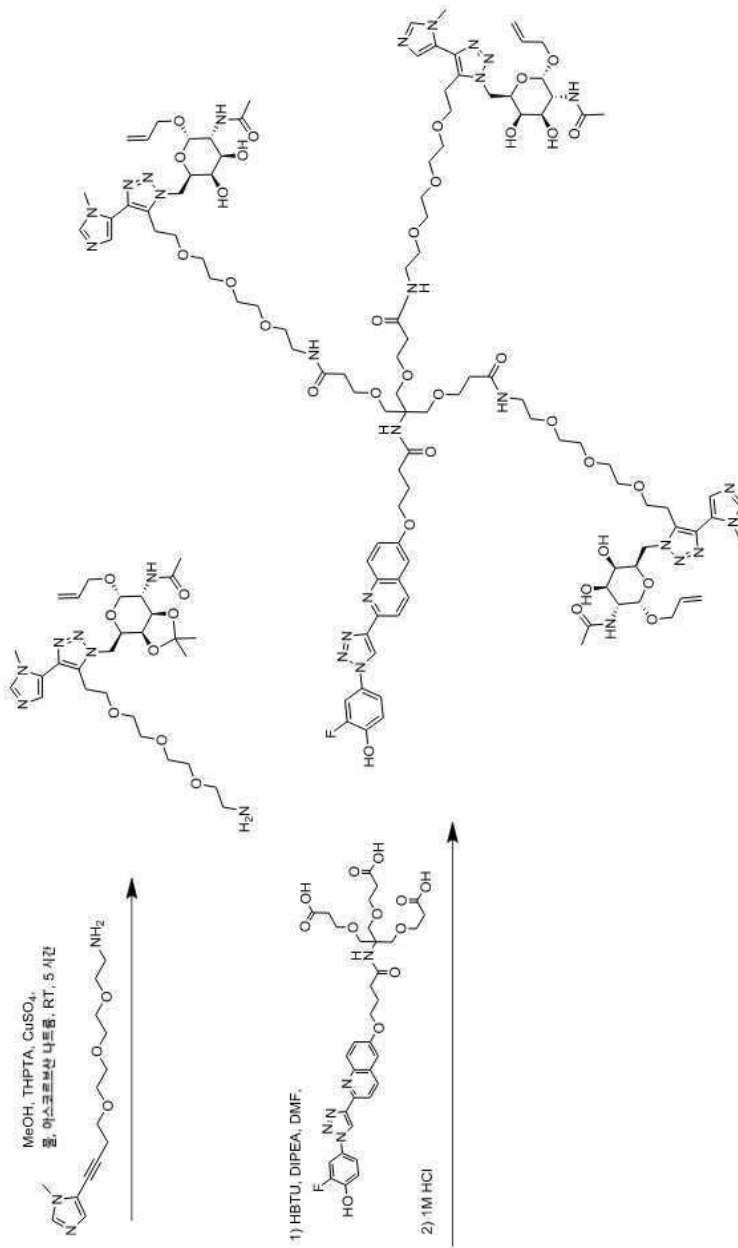
도면54



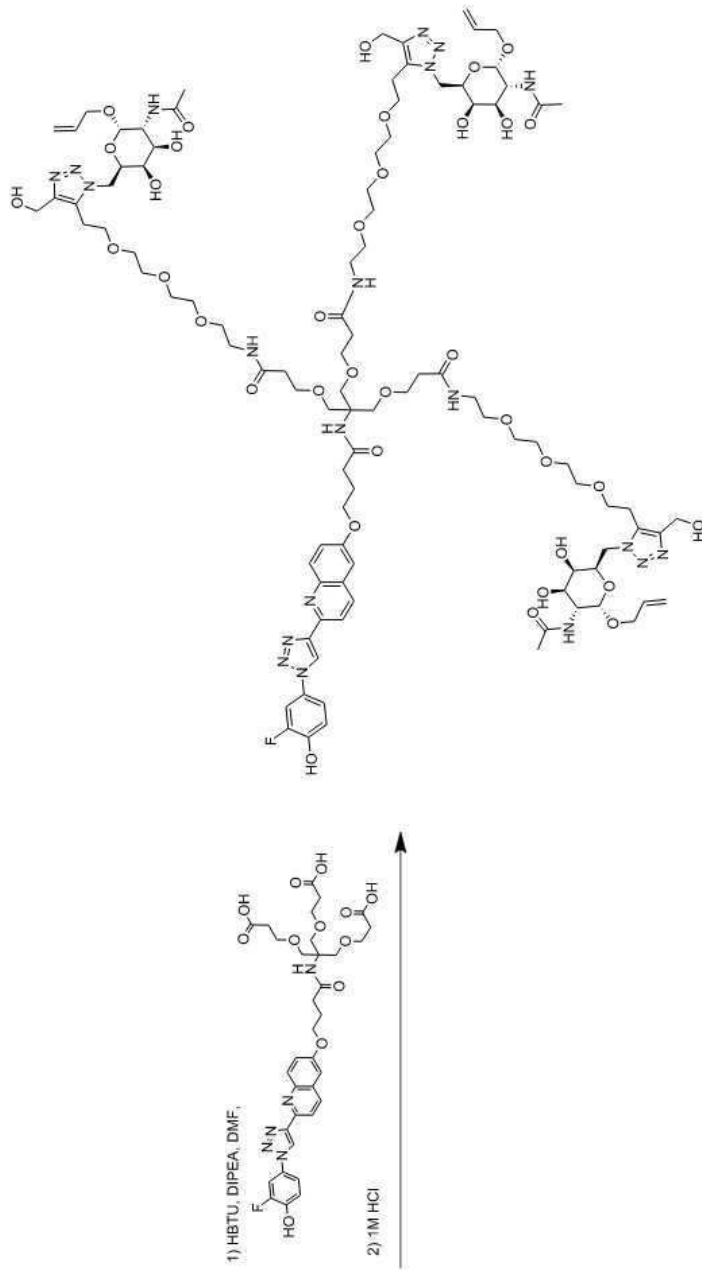
도면55



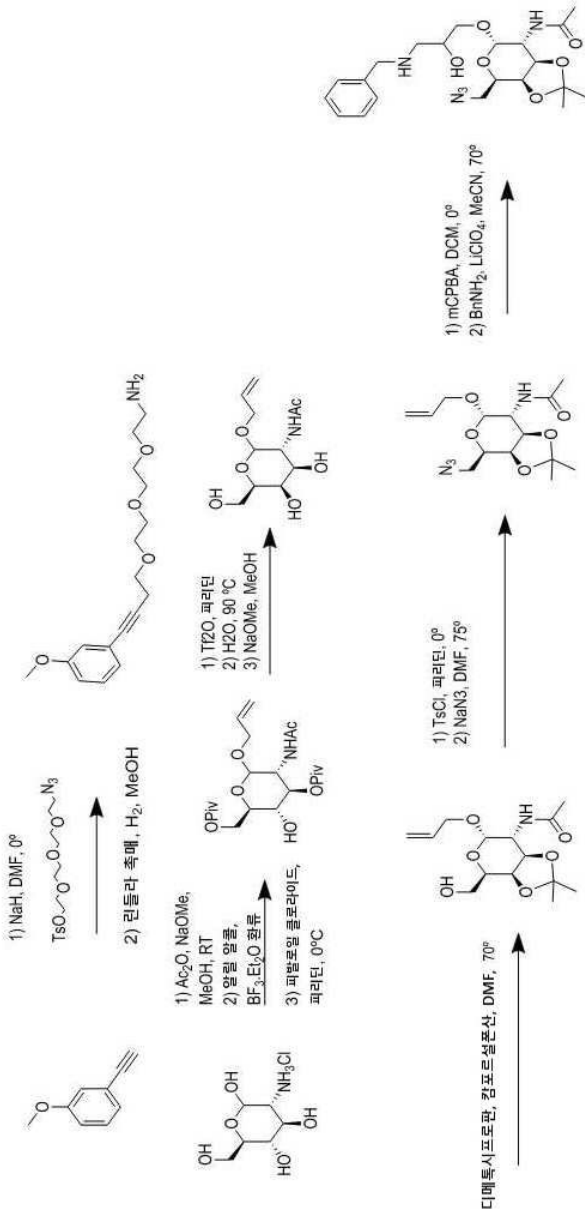
도면55a



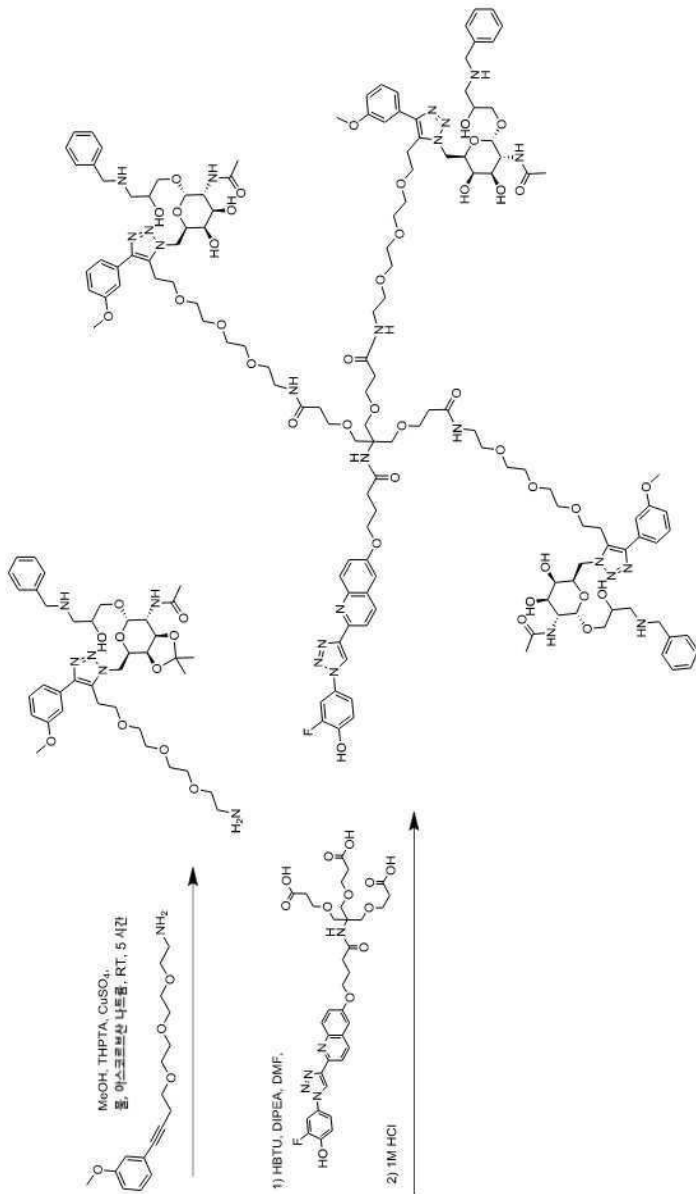
도면56a



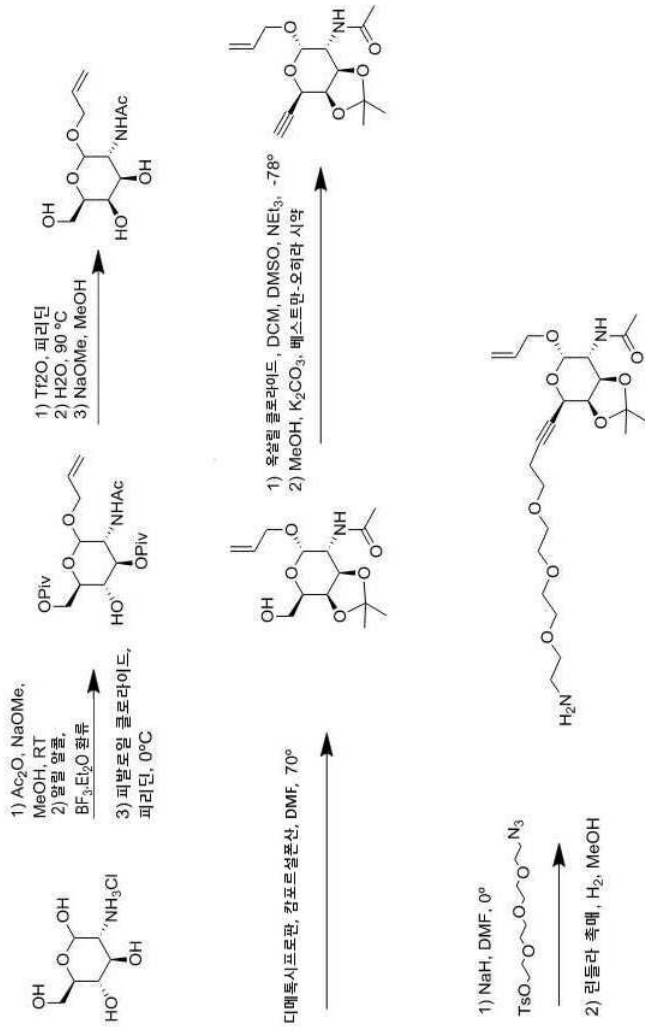
도면57



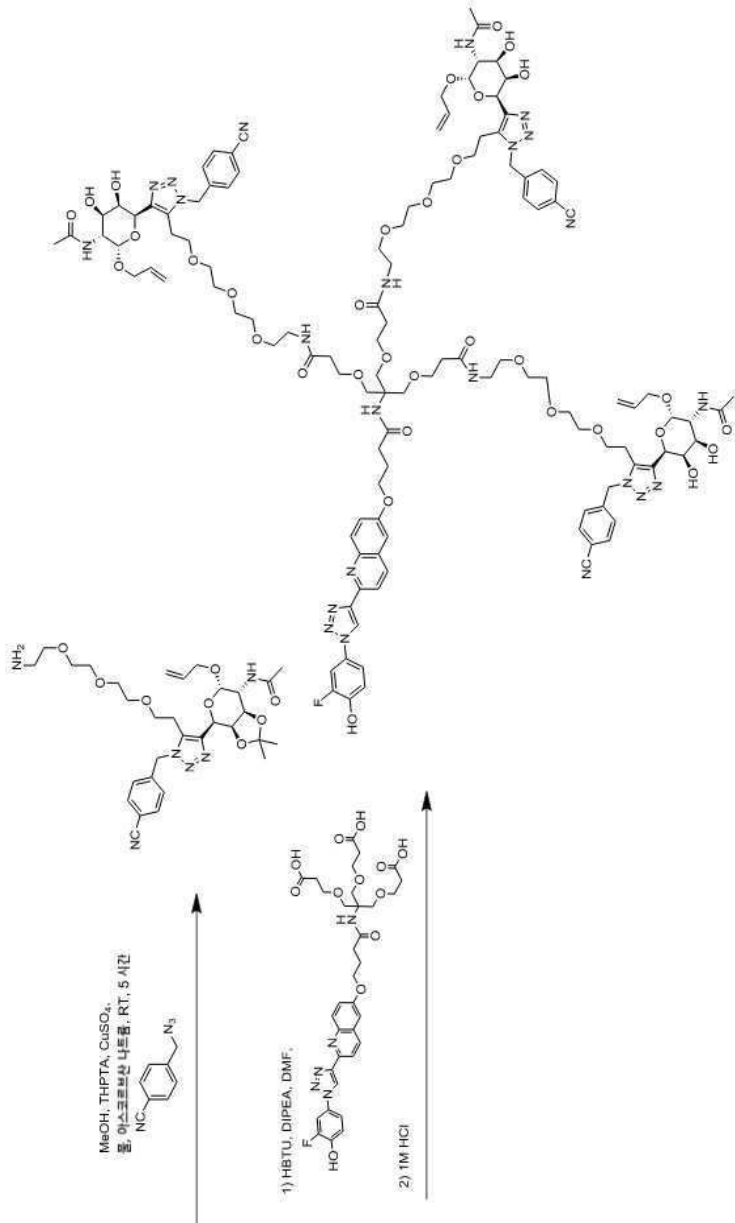
도면57a



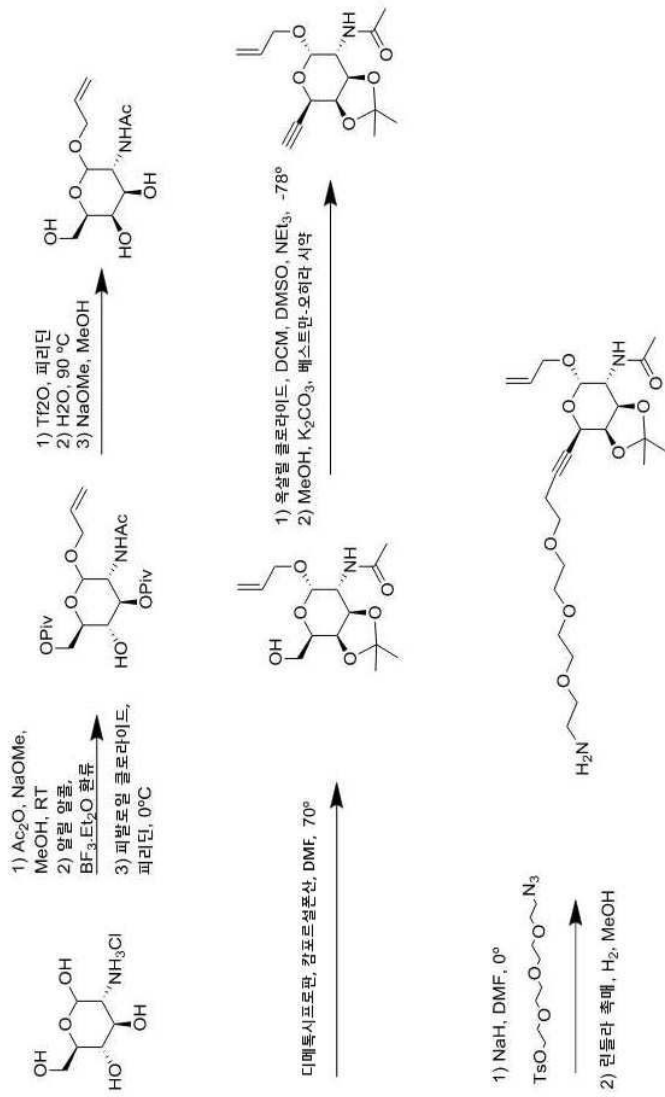
도면58



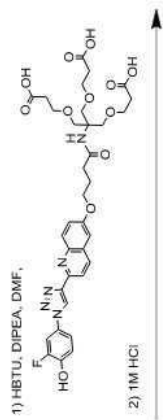
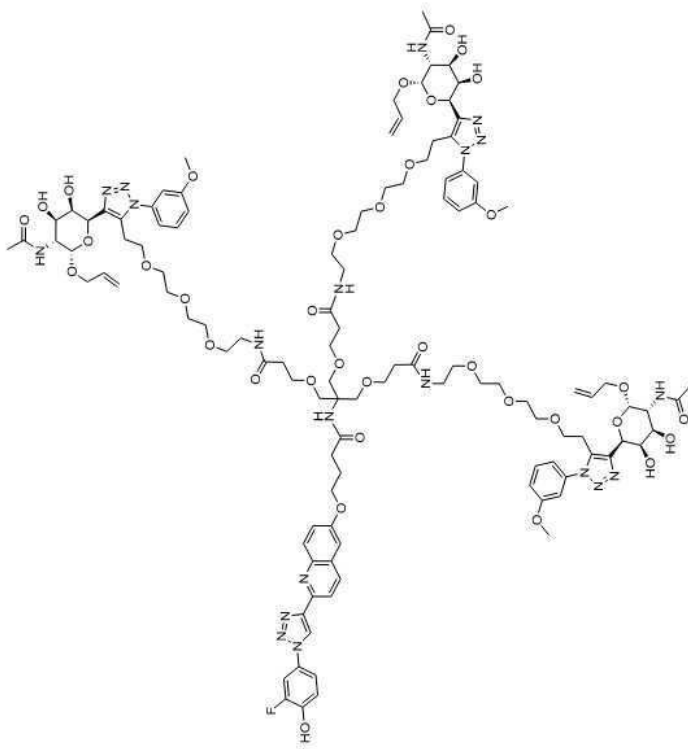
도면58a



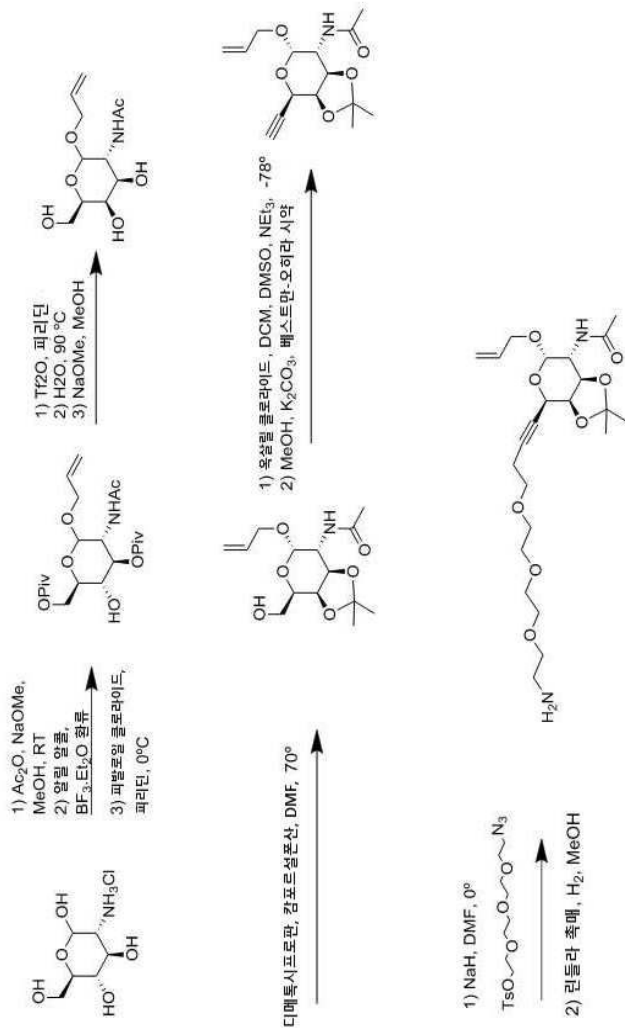
도면59



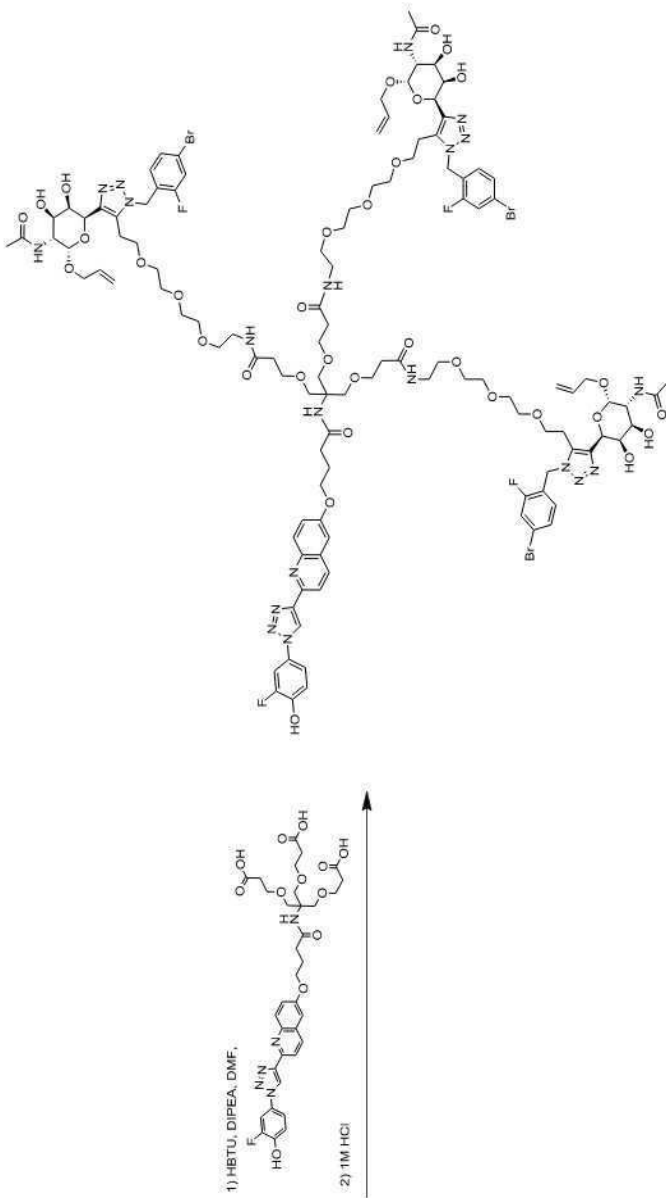
도면59a



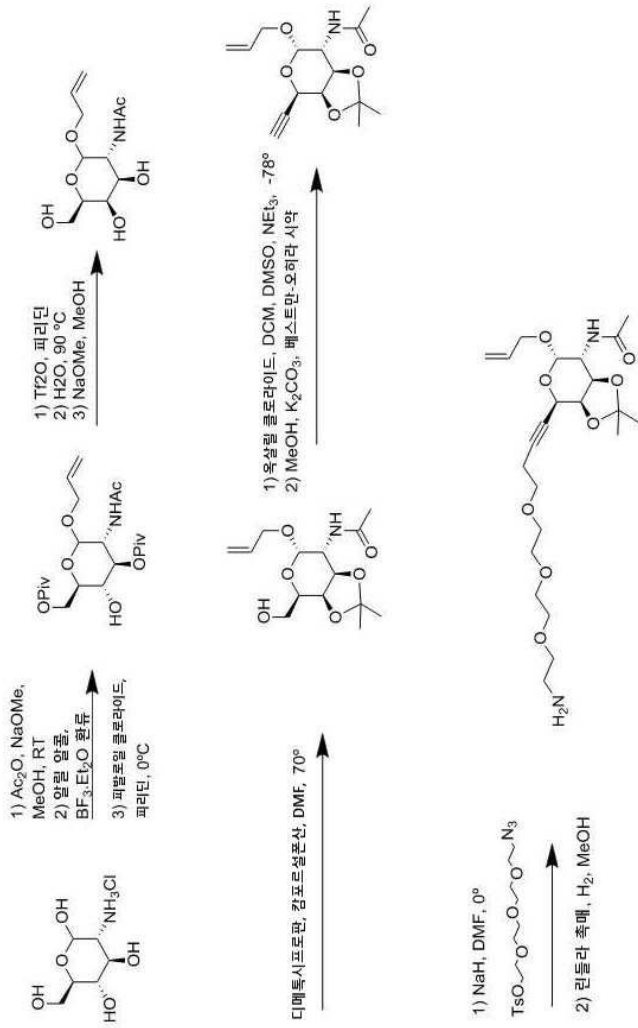
도면60



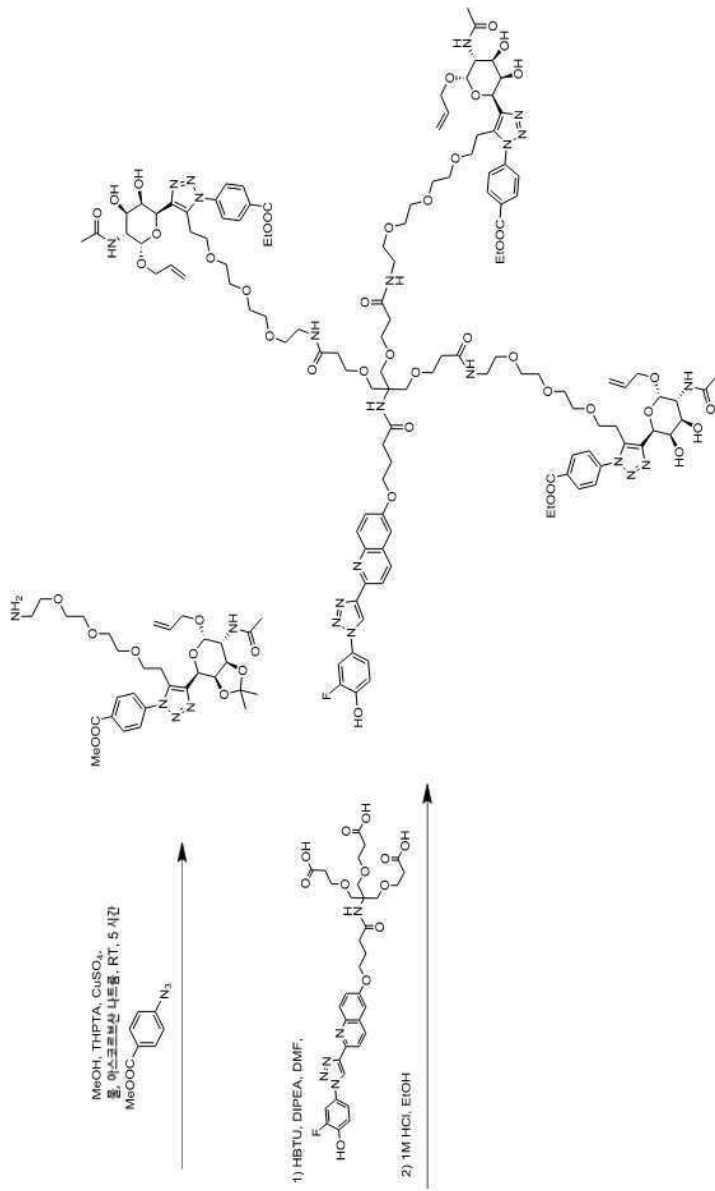
도면60a



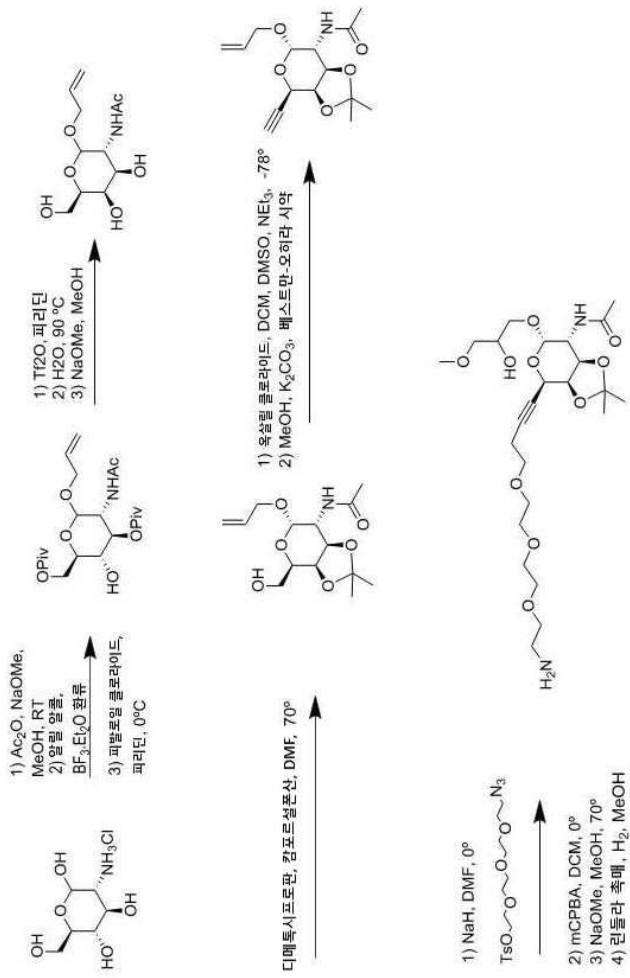
도면61



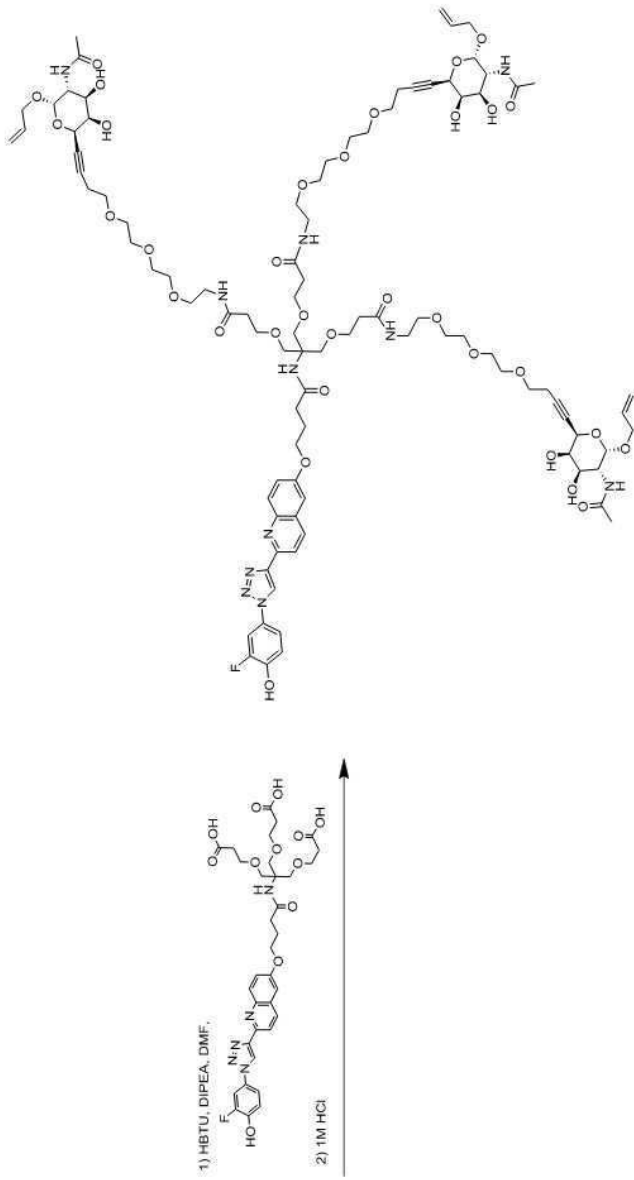
도면61a



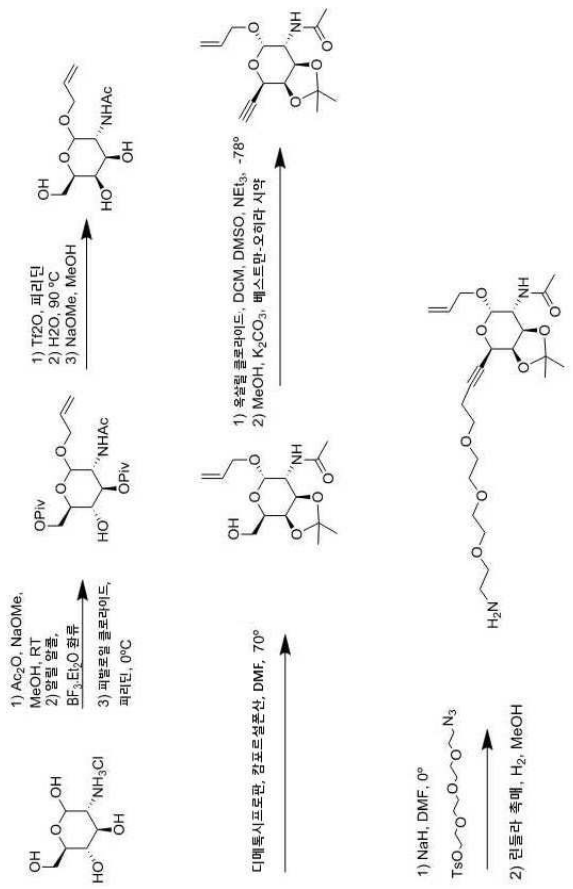
도면62



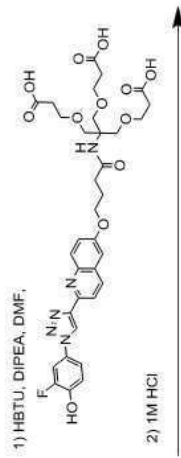
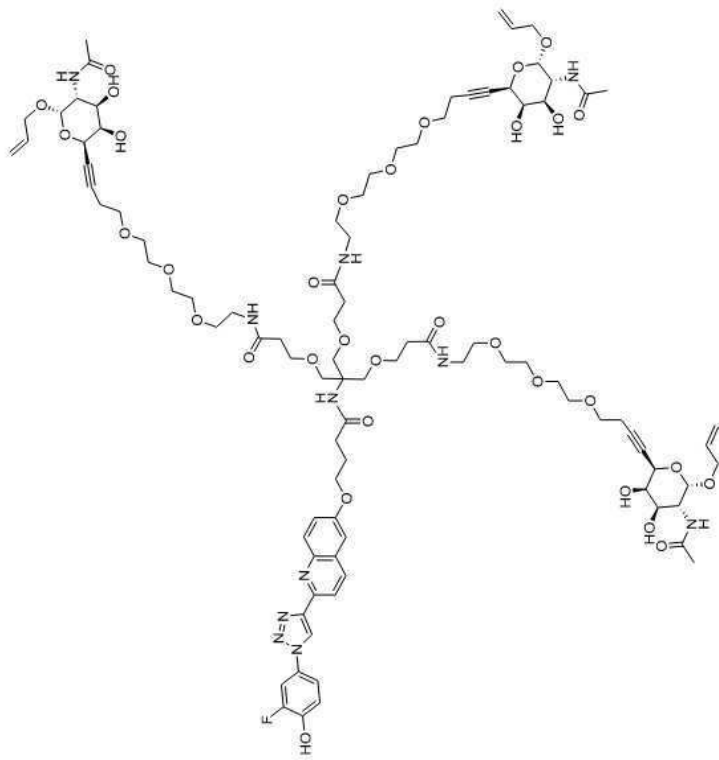
도면62a



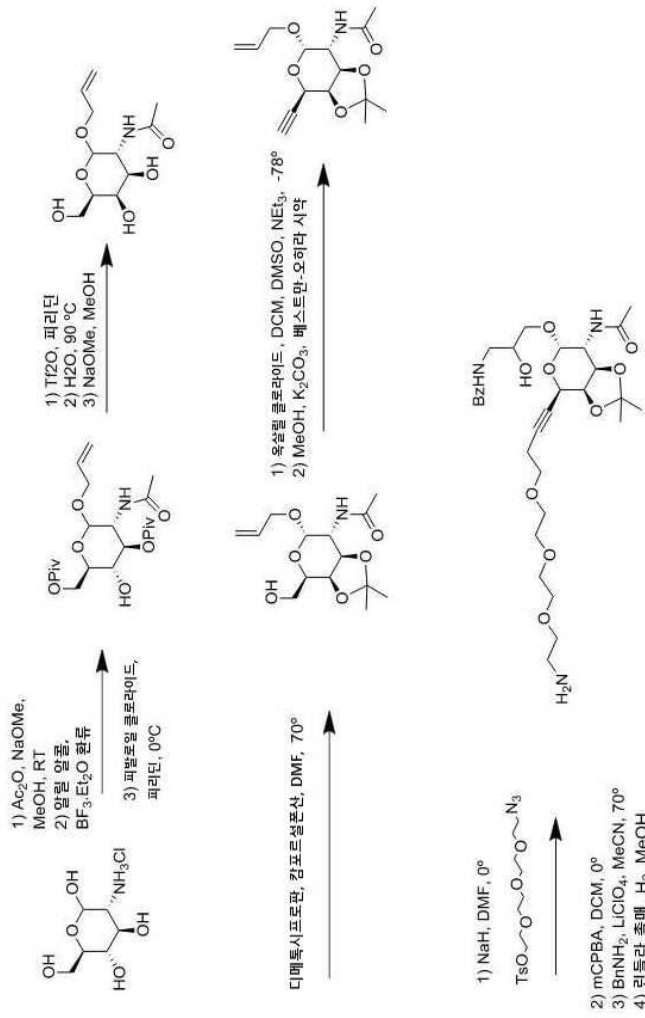
도면63



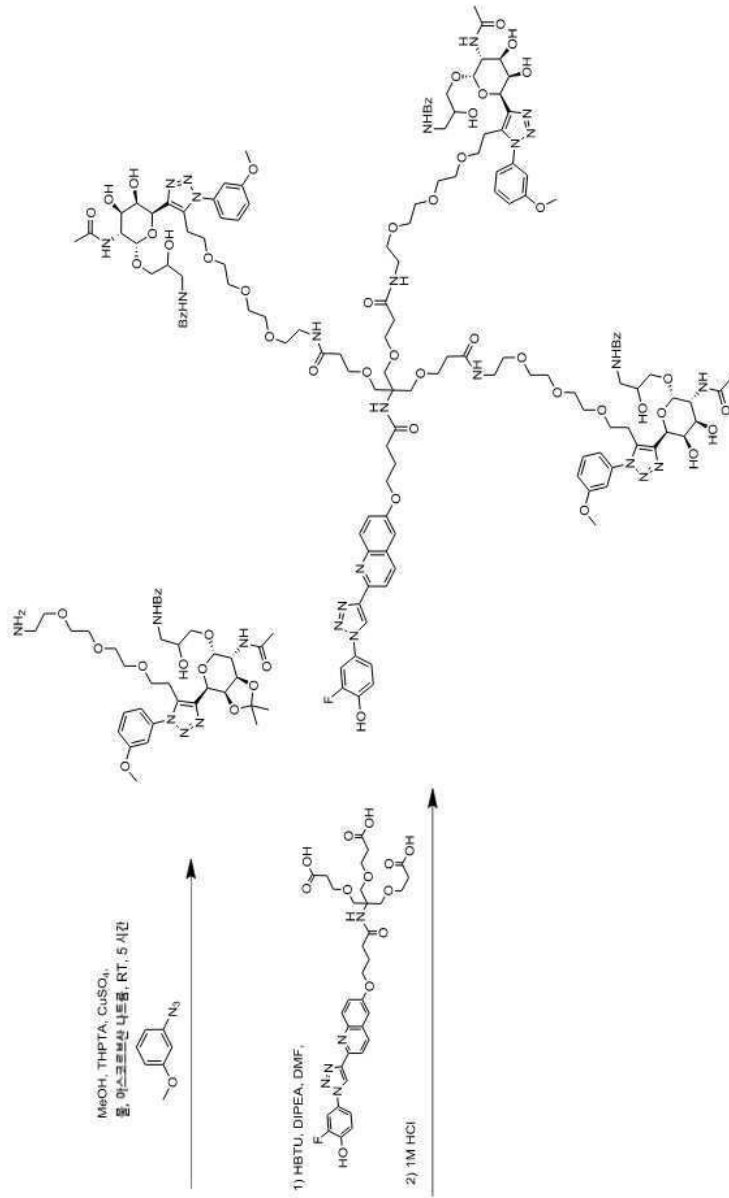
도면63a



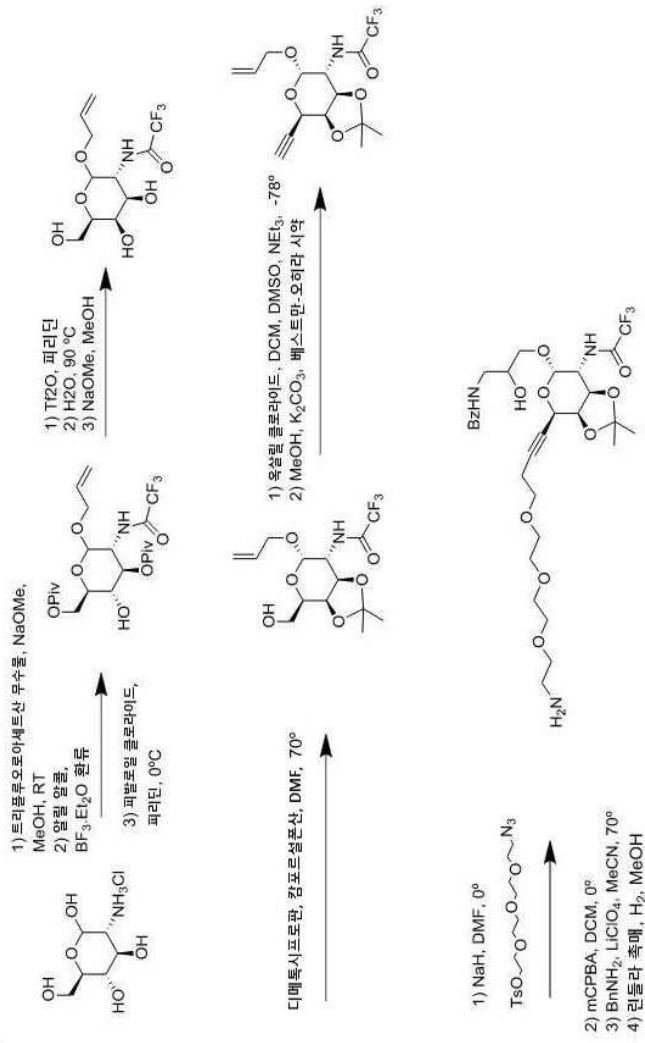
도면64



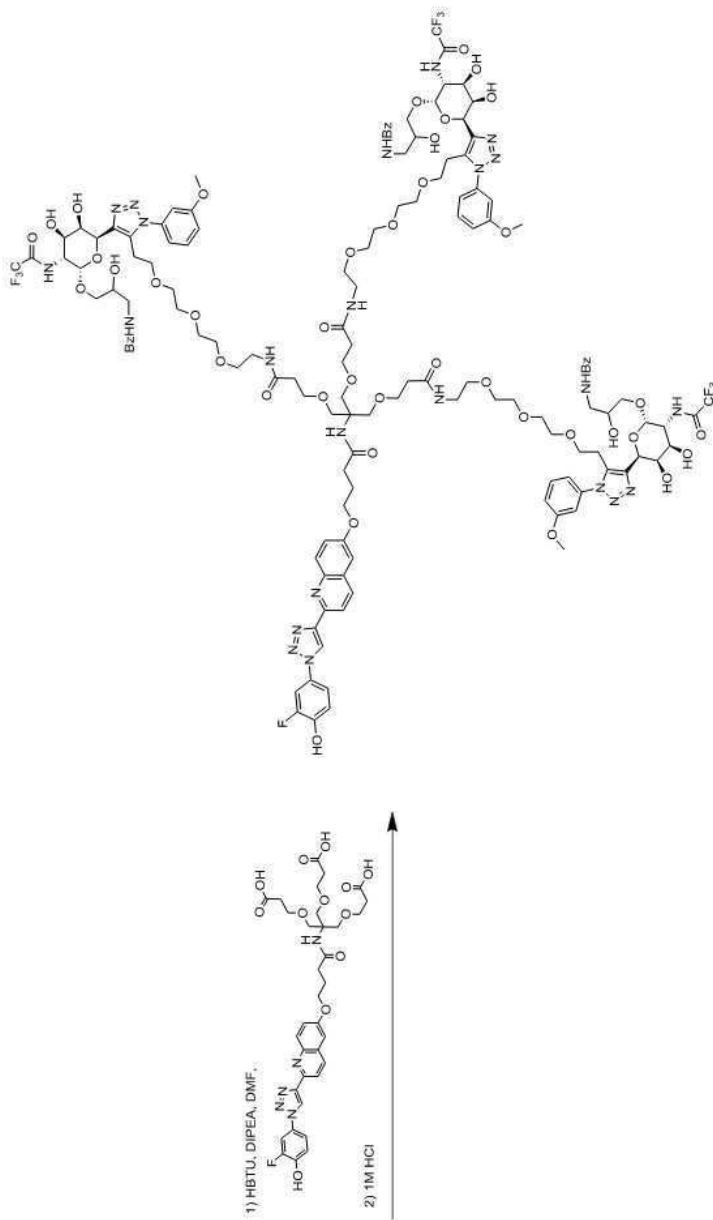
도면64a



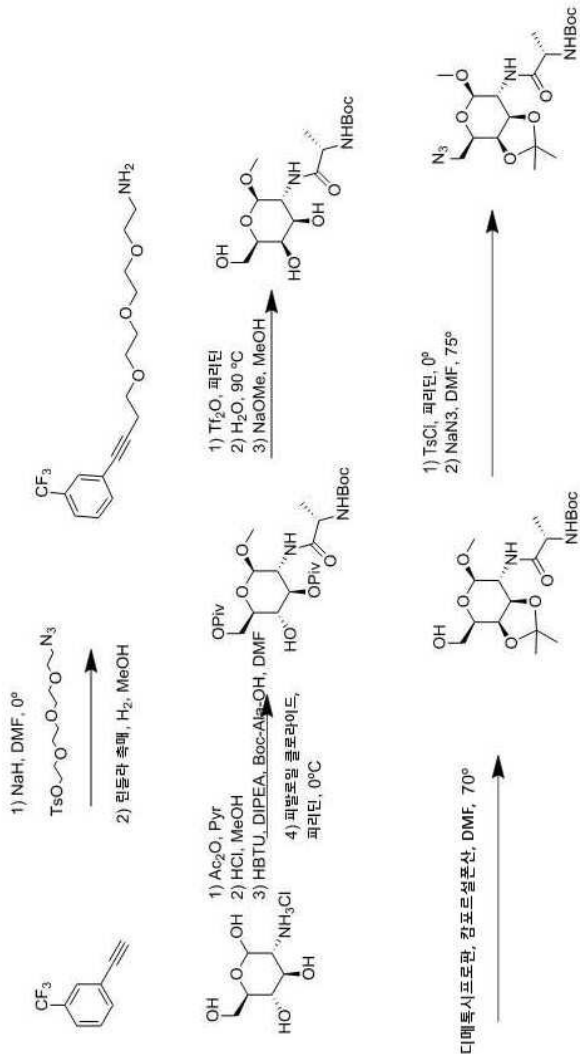
도면65



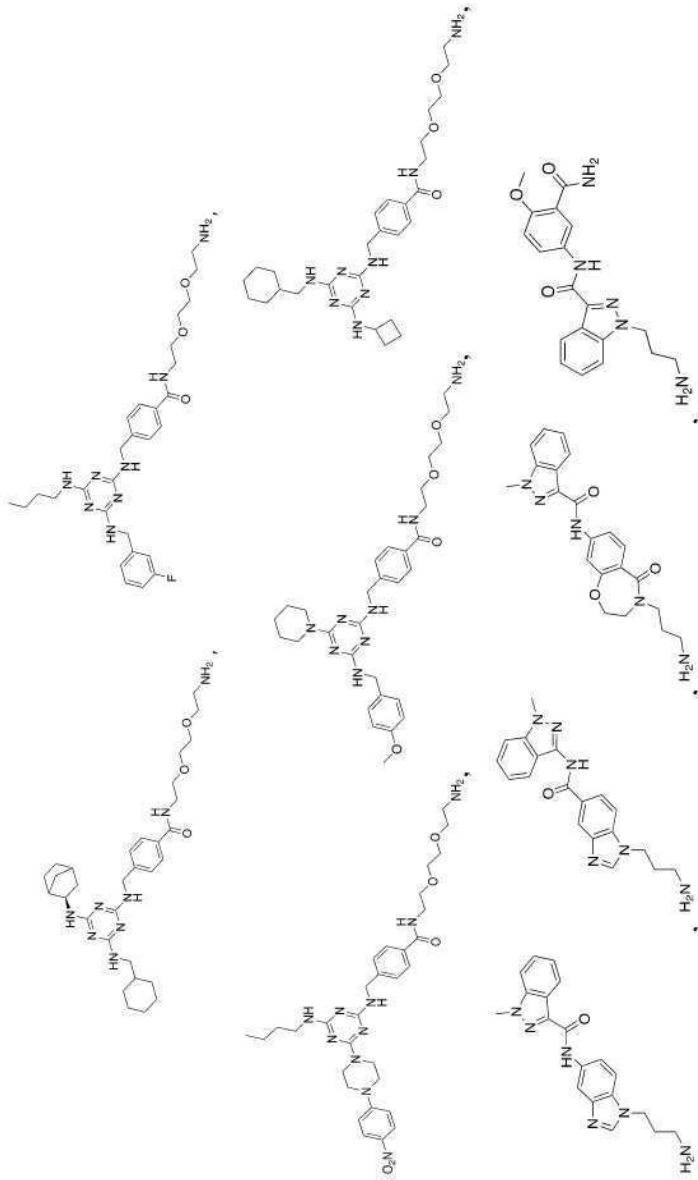
도면 65a



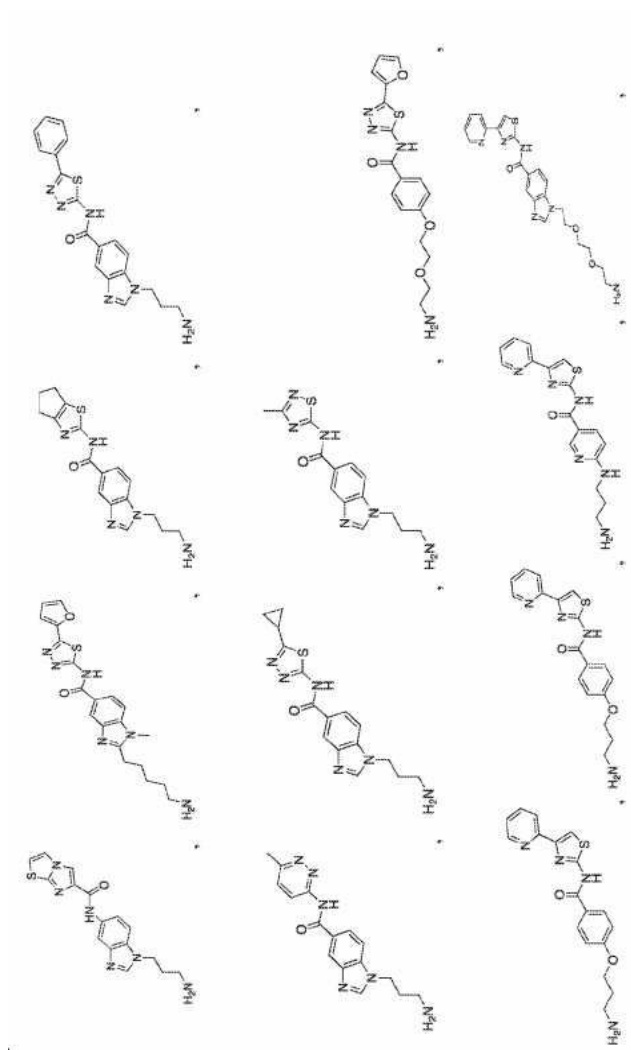
도면66



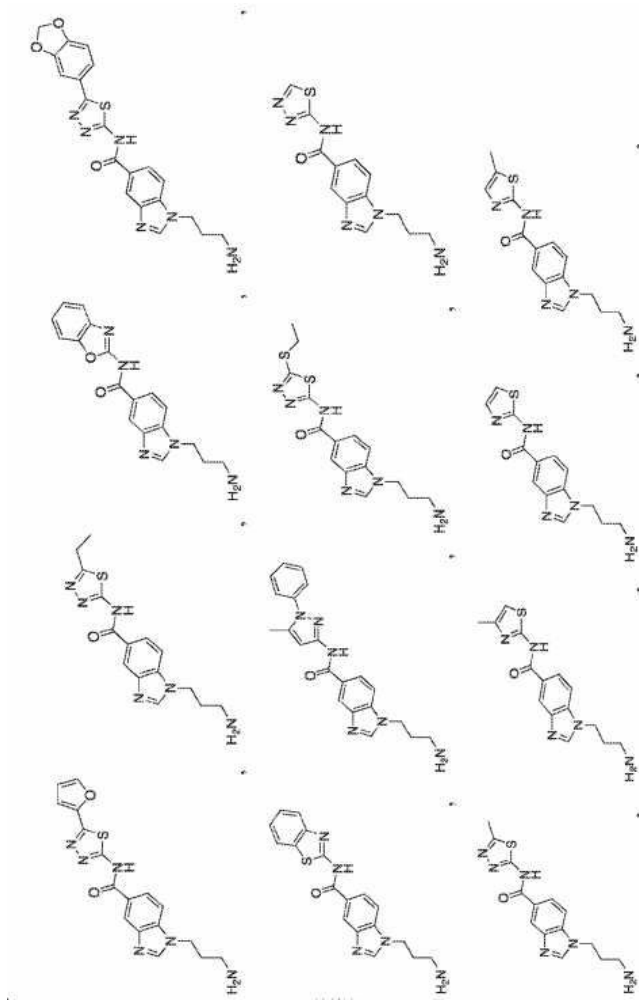
도면67



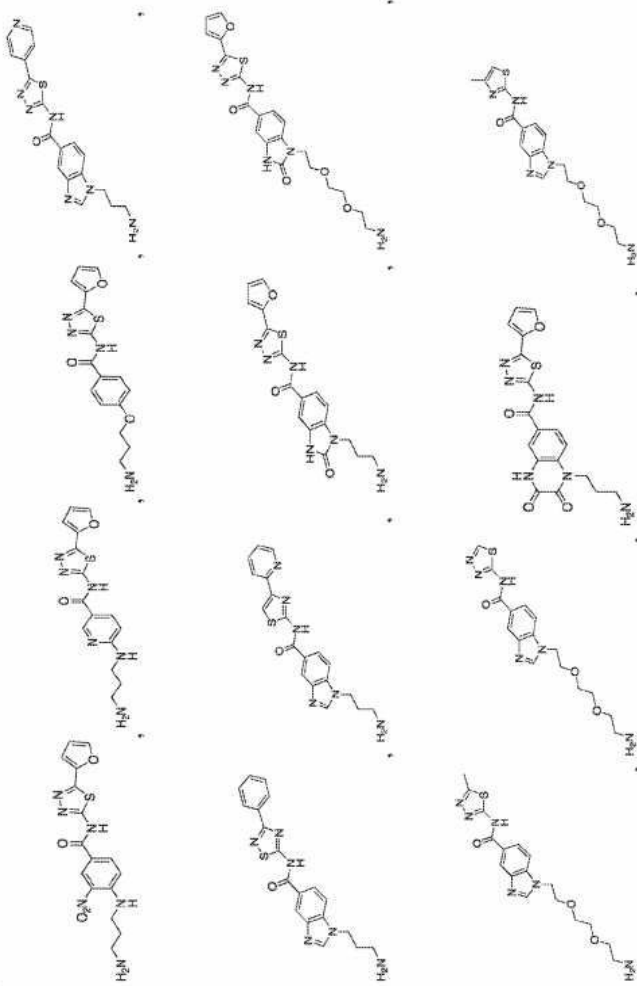
도면67a



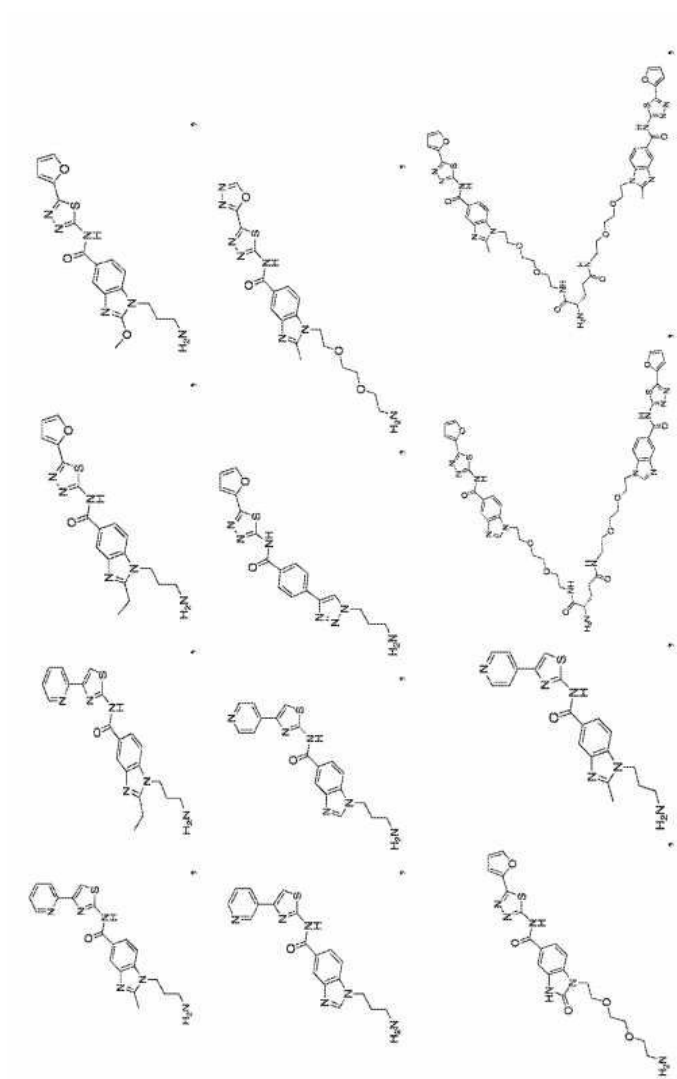
도면67b



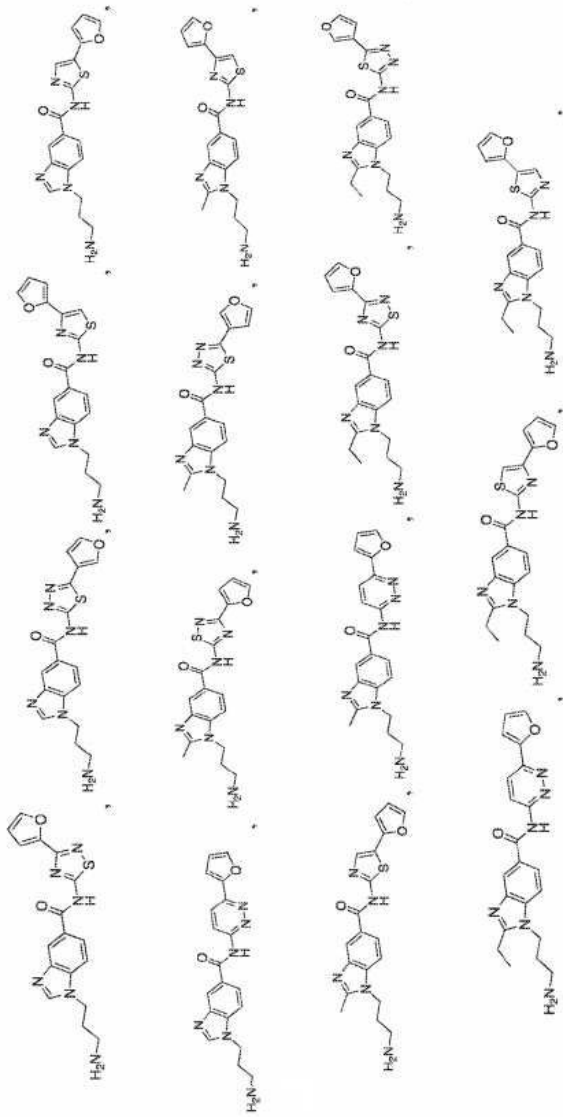
도면67c



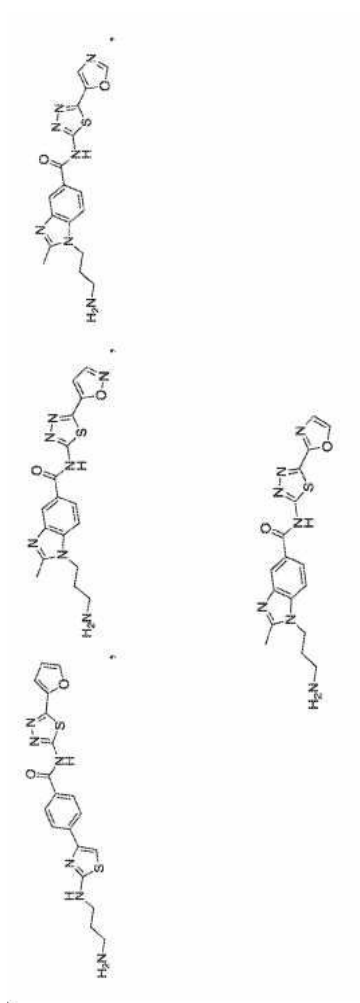
도면67d



도면67e

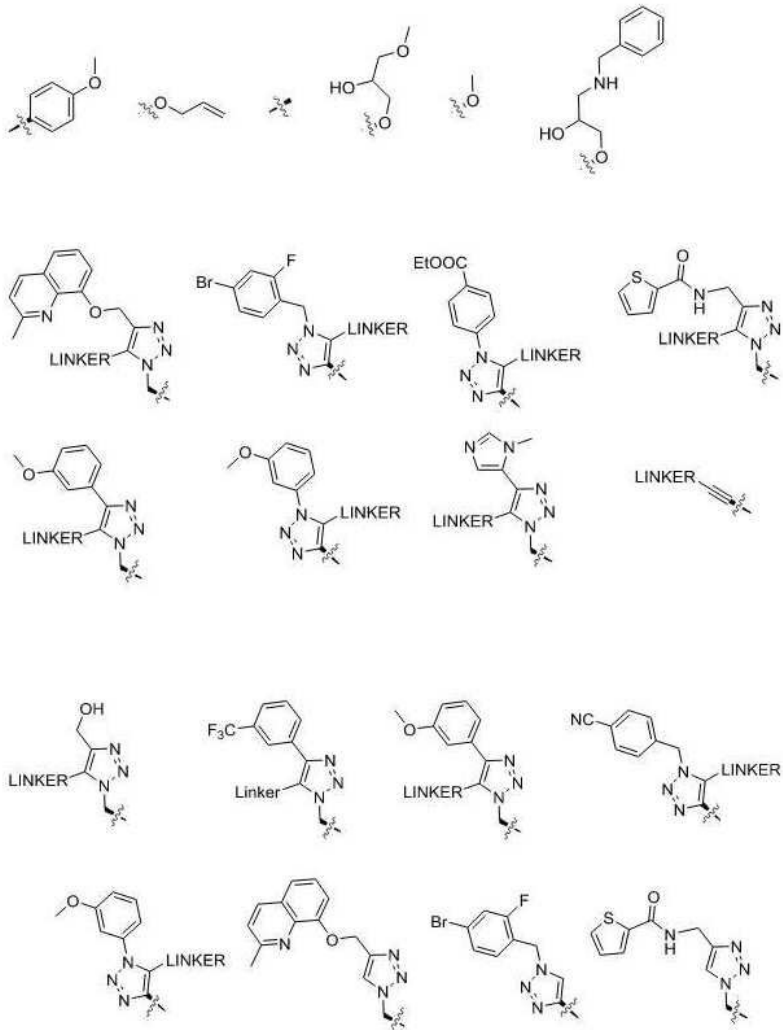


도면67f



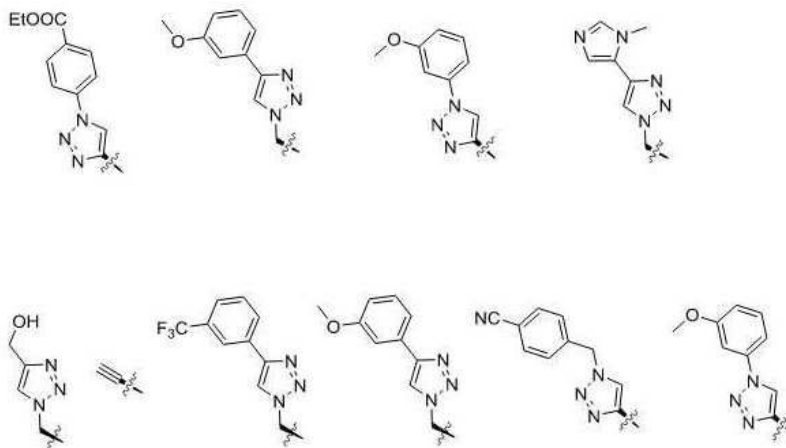
도면68

[ASGPRBM] 그룹에 대한 예시적인 R₁ 및 R₃ 치환체/모이어티



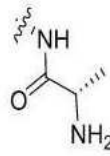
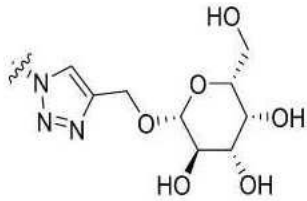
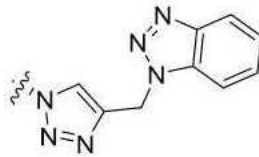
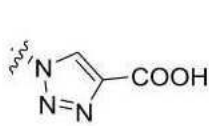
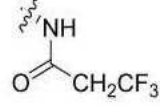
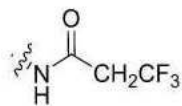
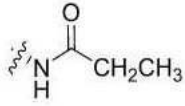
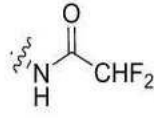
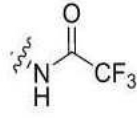
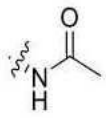
도면68a

[ASGPRBM] 그룹에 대한 예시적인 R₁ 및 R₃ 치환체/모이어티



도면69

[ASGPRBM] 그룹에 대한 예시적인 R₂ 치환체/모이어티



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.