

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2021-0057130
(43) 공개일자 2021년05월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/60 (2017.01) A61K 38/26 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/60 (2017.08)
A61K 38/26 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7010754
(22) 출원일자(국제) 2019년09월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/057715
(87) 국제공개번호 WO 2020/053815
국제공개일자 2020년03월19일
- (30) 우선권주장
62/730,341 2018년09월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
퀴아팩 파마슈티칼스 에이비
스웨덴 옘살라 에스이-754 50 버딩스 알레 32 비
- (72) 발명자
크비아트코프스키, 마렉
스웨덴 756 45 옘살라 멜란바겐 7아
순드, 크리스티안
스웨덴 143 43 벌비 모가스바겐 19
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 70 항

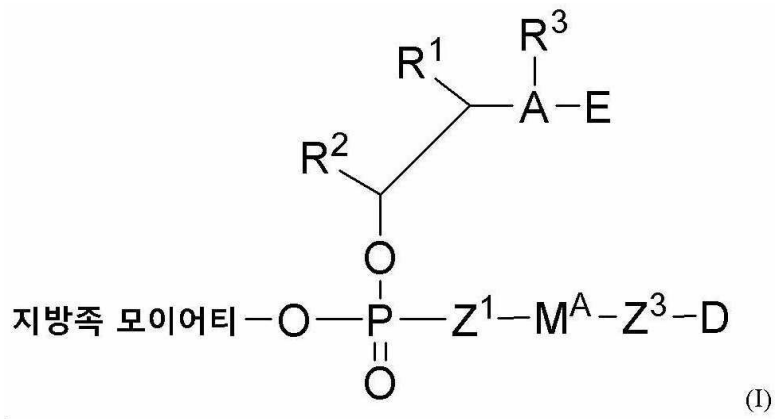
(54) 발명의 명칭 방출가능한 GLP-1 킨주게이트**(57) 요약**

본 출원은 GLP 폴리펩티드 또는 이의 유사체로 유리하게 치료될 수 있는 장애의 치료에 유용한, 생리학적 조건
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1

화합물	이론상 단일 이소형 질량 [Da]	구조
전체 크기 리라글루티드, AA7-37	3748.946	
리라글루티드 단편, AA9-37 (AA7-8 의 절단)	3540.850	
리라글루티드 단편, AA13-37 (AA7-12 의 절단)	3106.670	
리라글루티드 단편, AA25-37 (AA7-24 의 절단)	1869.124	

하에 가수분해를 거쳐서 GLP 폴리펩티드 또는 이의 유사체를 방출하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고,



여기서 D는 GLP 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔기이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/549 (2017.08)

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/730,935 2018년09월13일 미국(US)

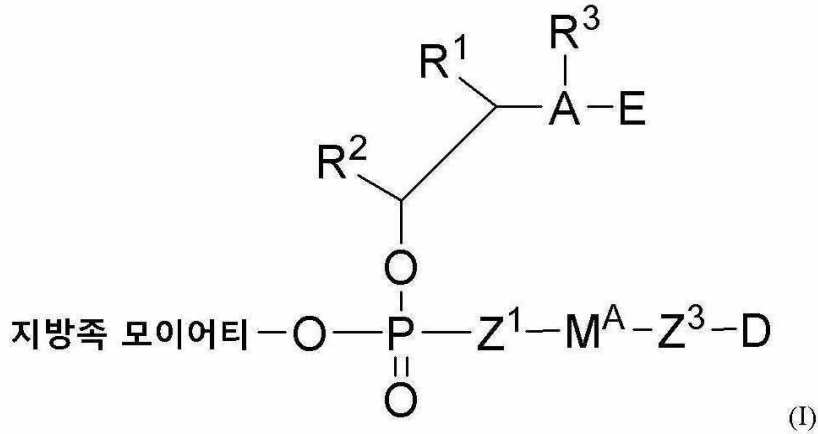
62/771,972 2018년11월27일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

여기서, 상기 지방족 모이어티는 중합체, R^P 및 중합체-L-(CH₂)_m- 및 중합체-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-로부터 선택되는 기로부터 선택되고;

R^P 는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₃ 알킬-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m- 및 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택되고;

L은 연결기이고;

m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

D는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔기이고;

Z¹는 O, S 및 N(R^N)로부터 선택되고;

Z³는 O 및 N(R^N)로부터 선택되거나, Z³는 부재하고;

A는 O 또는 N이고, 여기서 A가 O일 때 R³는 부재하고;

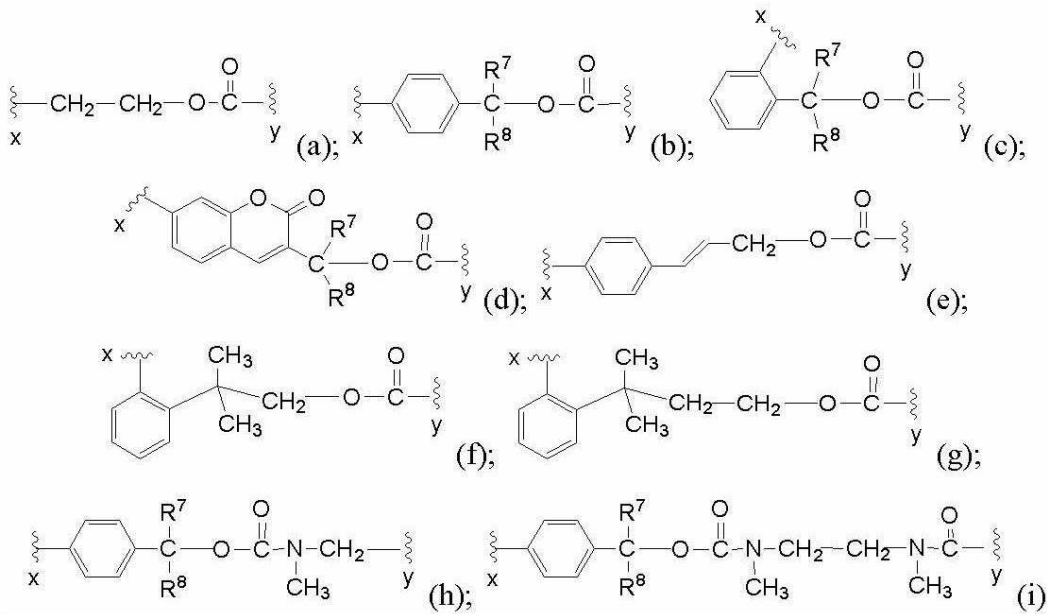
R^N는 H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R³은 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나,

R³ 및 R¹이 A 및 R¹이 부착된 탄소 원자와 다함께 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하거나;

R³ 및 R²는 A, R¹이 부착된 탄소 원자 및 R²가 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하고;

M^A는 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-희생기이고,



여기서 x는 Z¹에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z³에 대한 부착점을 표시하고;

R¹ 및 R²은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성하거나;

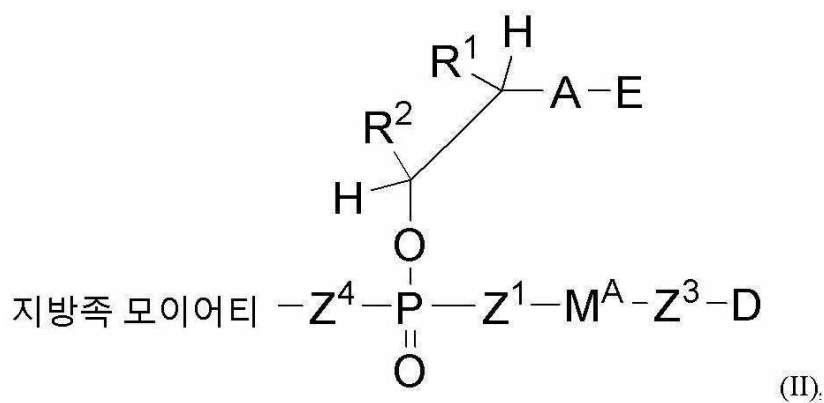
R¹ 및 R²는 다함께 연결되어 리보스 고리계를 형성하고;

R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

E는 절단가능한 모이어티이다.

청구항 2

화학식 (II)의 화합물



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

여기서, 상기 지방족 모이어티는 중합체, R^P 및 중합체-L-(CH₂)_m- 및 중합체-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-로부터 선택되는 기로부터 선택되고;

R^P 는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₃ 알킬-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m- 및 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택되고;

L은 연결기이고;

m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

D는 생물학적 활성을 갖는 약물의 잔기이고;

Z¹는 O, S 및 N(R^N)로부터 선택되고;

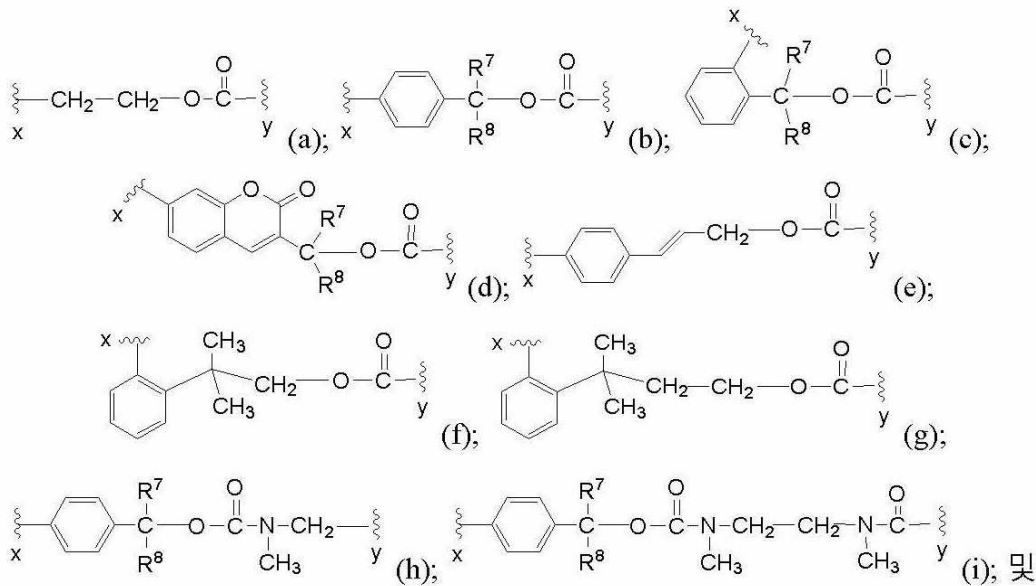
Z³는 O 및 N(R^N)로부터 선택되거나, Z³는 부재하고;

Z⁴는 O 및 S로부터 선택되고;

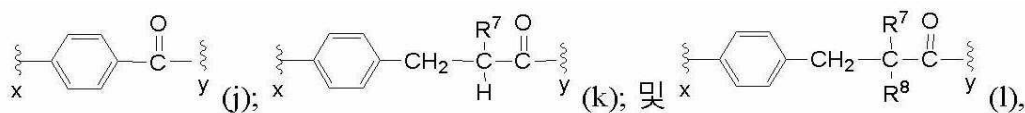
A는 O 및 N(R^N)로부터 선택되고;

R^N는 H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고;

M^A는 (a) 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-희생기



(b) 화학식 (j) 내지 (l) 중 어느 하나로부터 선택된 안정한 디라디칼



로부터 선택되는 디라디칼이고,

여기서 x는 Z¹에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z³에 대한 부착점을 표시하고;

R¹ 및 R²은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 및 선택적으로 치환된 5-내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성하거나;

R^1 및 R^2 는 다함께 연결되어 리보스 고리계를 형성하고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬, 아미노, (C_{1-6} 알킬)아미노, 디-(C_{1-6} 알킬)아미노, 아실아미노 및 보호된 아미노기로부터 선택되고;

E는 절단가능한 모이어티이다.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,
상기 지방족 모이어티는 중합체인, 화합물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 중합체는 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화된 폴리올), 폴리(올리핀성 알코올), 폴리(α -히드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리옥사졸린 및 이들의 공중합체로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 중합체는 폴리에틸렌 글리콜인, 화합물.

청구항 6

제 5항에 있어서,
상기 폴리에틸렌 글리콜은 선형인, 화합물.

청구항 7

제 5항에 있어서,
상기 폴리에틸렌 글리콜은 분지형인, 화합물.

청구항 8

제 5항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 500 Da 내지 약 40,000 Da의 평균 분자량을 갖는, 화합물.

청구항 9

제 5항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 1,000 Da 내지 약 30,000 Da의 평균 분자량을 갖는, 화합물.

청구항 10

제 5항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 1,000 Da 내지 약 20,000 Da의 평균 분자량을 갖는, 화합물.

청구항 11

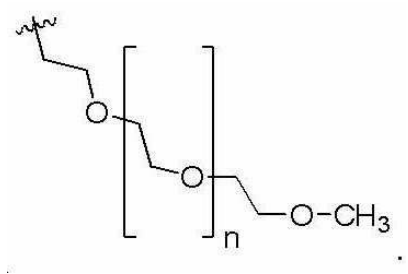
제 5항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리에틸렌 글리콜은 약 5,000 Da 내지 약 20,000 Da의 평균 분자량을 갖는, 화합물.

청구항 12

제 5항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리에틸렌 글리콜은 다음의 구조식을 갖는, 화합물:



청구항 13

제 12항에 있어서,

n은 1 내지 1,000의 정수인, 화합물.

청구항 14

제 12항에 있어서,

n은 1 내지 800의 정수인, 화합물.

청구항 15

제 12항에 있어서,

n은 1 내지 300의 정수인, 화합물.

청구항 16

제 12항에 있어서,

n은 1 내지 100의 정수인, 화합물.

청구항 17

제 12항에 있어서,

n은 10, 20, 50, 100, 200, 250, 300, 500, 600 및 1000으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

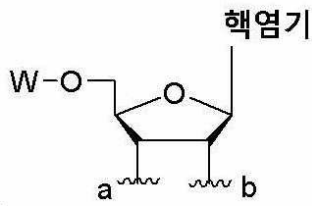
제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹ 및 R²는 다함께 리보뉴클레오시드의 리보스 고리계를 형성하는, 화합물.

청구항 20

제 19항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 다함께 다음의 화학식의 리보스 고리계를 형성하고,



여기서 a는 O에 대한 부착점을 표시하고, b는 A에 대한 부착점을 표시하거나, a가 A에 대한 부착점을 표시하고, b는 O에 대한 부착점을 표시하며, W는 H, 아실기 및 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 21

제 20항에 있어서,

상기 핵염기는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민, 우라실 및 기타 천연 및 비-천연 핵염기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 22

제 20항에 있어서,

상기 핵염기는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민 및 우라실로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 O인, 화합물.

청구항 24

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 NR^3 인, 화합물.

청구항 25

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 NH인, 화합물.

청구항 26

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 $N(C_{1-6}$ 알킬)인, 화합물.

청구항 27

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,

E는 에스테라제, 특이적 또는 비-특이적 펩티다제, 환원효소, 산화효소, 글리코시다제, 가수분해효소, 글리코실 전이효소 및 트랜스아미나제로 이루어진 군으로부터 선택된 효소에 의해 절단가능한, 화합물.

청구항 28

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,

E는 에스테라제, 환원효소, 산화효소, 글리코시다제, 가수분해효소 및 글리코실 전이효소로 이루어진 군으로부터 선택된 효소에 의해 절단가능한, 화합물.

청구항 29

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,
E는 산성 또는 생리학적 pH에서 비-효소적으로 절단가능한, 화합물.

청구항 30

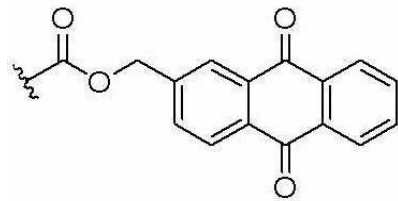
제 28항 또는 제 29항에 있어서,
E는 아실기, 0-메틸-아실기, 메틸 아지도기, 당 잔기, 보호된 아세탈 또는 카보네이트 에스테르인, 화합물.

청구항 31

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,
E는 환원효소에 의해 절단가능한, 화합물.

청구항 32

제 31항에 있어서,
A는 0이고, E는 하기 화학식의 기인, 화합물:



청구항 33

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,
E는 글리코시드 가수분해효소에 의해 절단가능한, 화합물.

청구항 34

제 33항에 있어서,
E는 포도당, 갈락토스, 만노스 및 글루쿠론산으로부터 선택되는 당 잔기인, 화합물.

청구항 35

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,
E는 에스테라제 효소에 의해 절단가능한, 화합물.

청구항 36

제 35항에 있어서,
E는 아실기, 카보네이트 에스테르 및 0-메틸-아실 에스테르로부터 선택되는, 화합물.

청구항 37

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,
E는 생리학적 pH에서의 가수분해에 의해 절단가능한, 화합물.

청구항 38

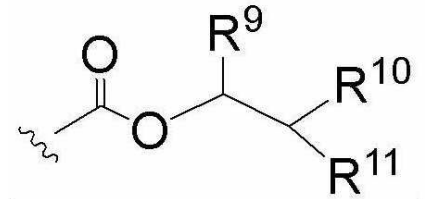
제 37항에 있어서,

E는 아실기인, 화합물.

청구항 39

제 38항에 있어서,

A는 NR^{N} 또는 NR^{3} 이고, E는 하기 화학식의 절단가능한 모이어티이고,



여기서, R^{9} 은 H, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, CN, NO_2 , COR^{12} , SOR^{12} 또는 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{12}}$, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 하나 이상의 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 고리와 융합된 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 고리를 형성하고;

R^{12} 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴로부터 선택되는, 화합물.

청구항 40

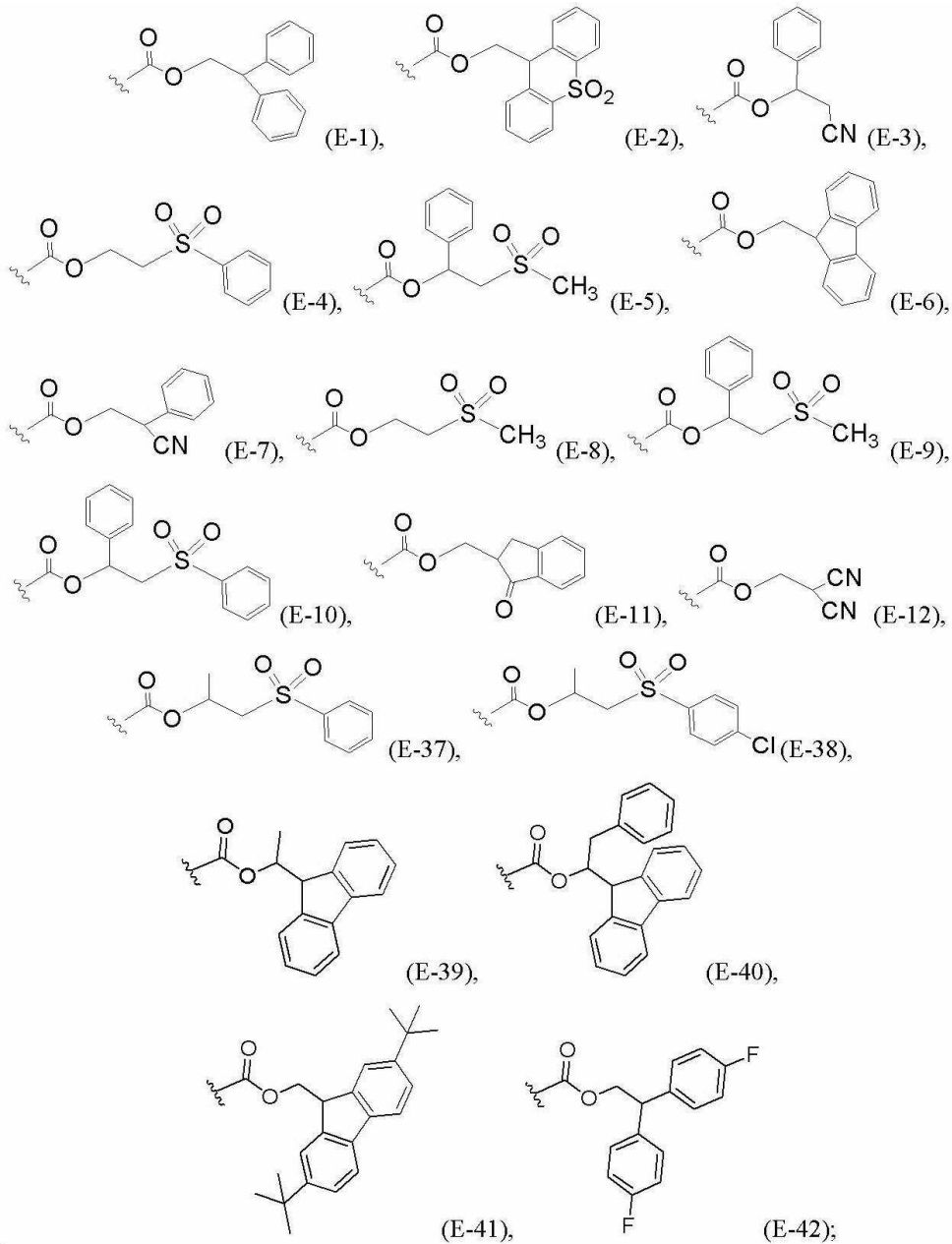
제 39항에 있어서,

A는 NH이고, R^{9} 은 H 및 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴로부터 선택되는, 화합물.

청구항 41

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,

E는 다음의 화학식 (E-1) 내지 (E-12) 및 (E-37) 내지 (E-42) 중 어느 하나의 절단가능한 모이어티이고,



여기서, 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 또는 (E-39) 내지 (E-41)에서 페닐 고리 중 어느 하나는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, OH, NO₂, CN, 할로젠 및 아실로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 42

제 41에 있어서,

E는 상기 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 또는 (E-39) 내지 (E-41) 중 어느 하나의 절단가능한 모이어티인, 화합물.

청구항 43

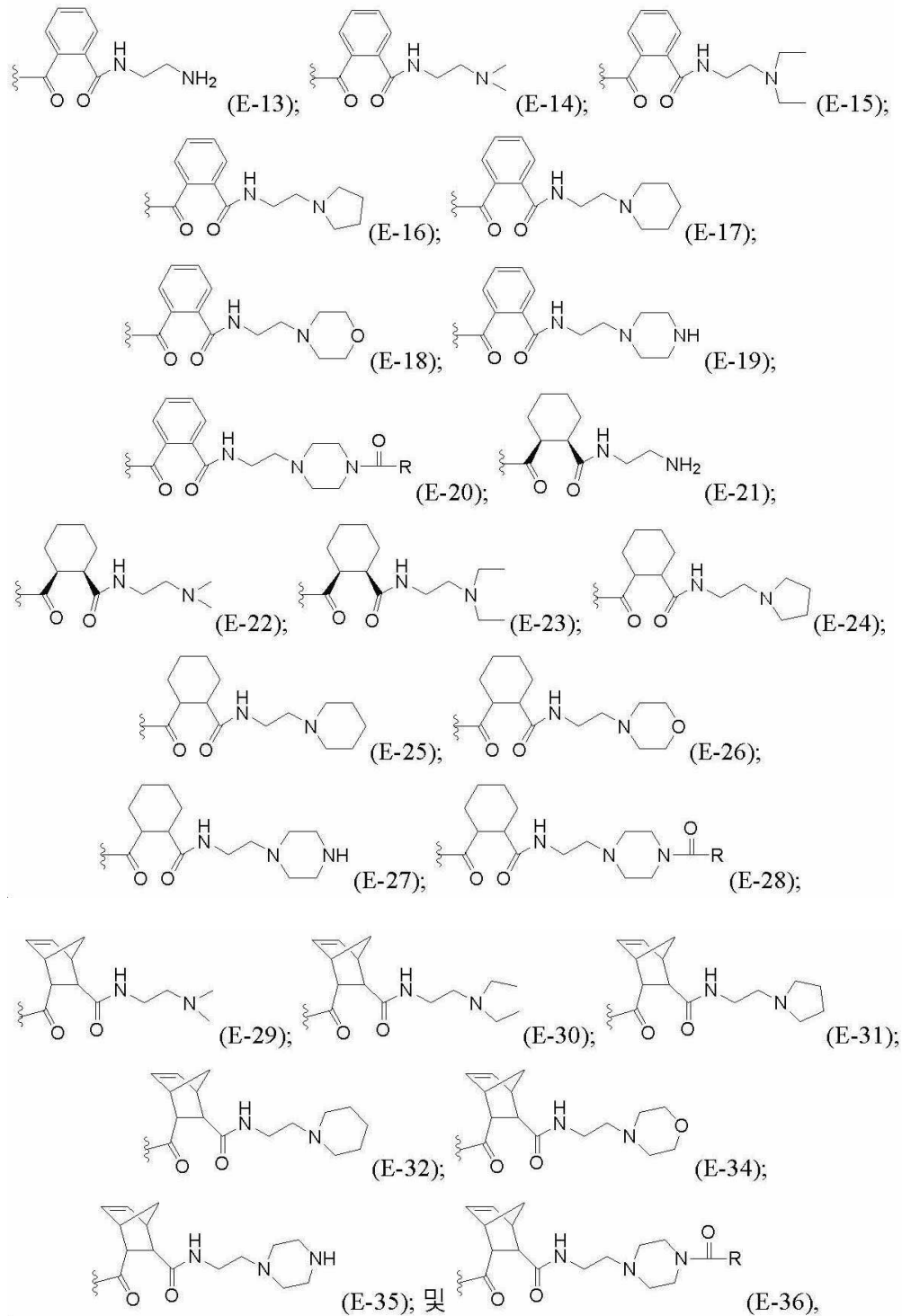
제 42항에 있어서,

상기 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 또는 (E-39) 내지 (E-41)에서 페닐 고리 중 어느 하나는 F, Cl, CN, 아세틸, NO₂ 및 CF₃로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 44

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서,

E는 다음의 화학식 (E-13) 내지 (E-36) 중 어느 하나의 기인, 화합물:



여기서 R은 C₁₋₆ 알킬이다.

청구항 45

제 1항 내지 제 44항 중 어느 한 항에 있어서,

D는 GLP-1 폴리펩티드의 잔기인, 화합물.

청구항 46

제 1항 내지 제 44항 중 어느 한 항에 있어서,
D는 GLP-1 폴리펩티드 유사체의 잔기인, 화합물.

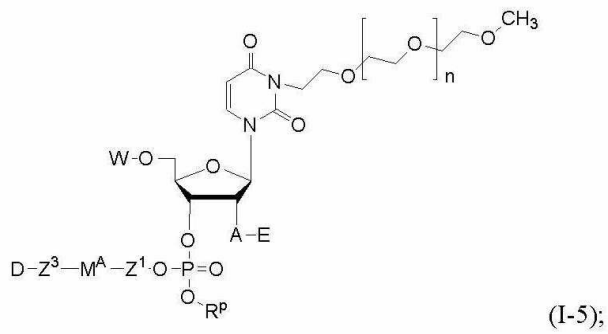
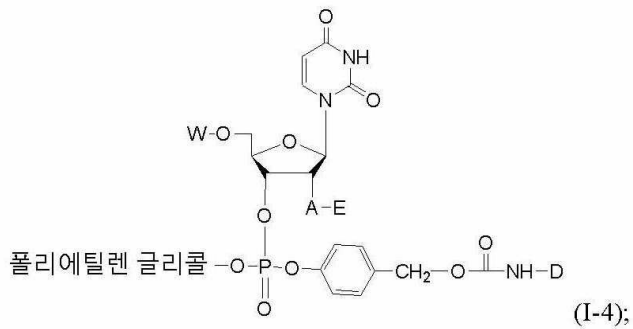
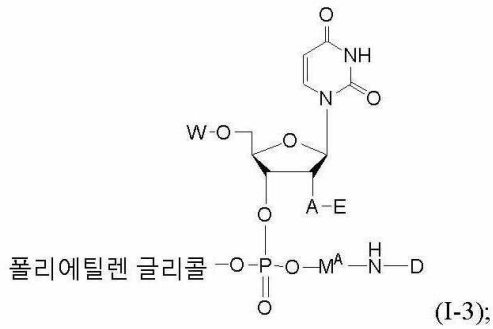
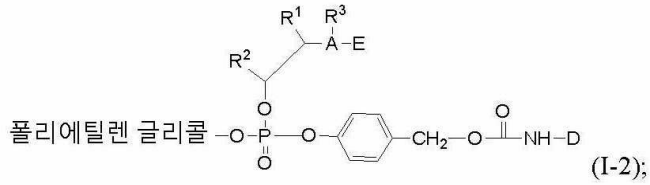
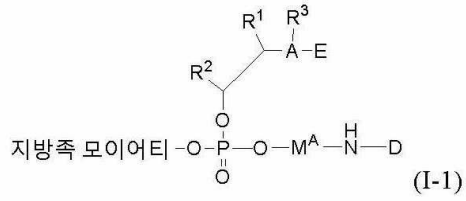
청구항 47

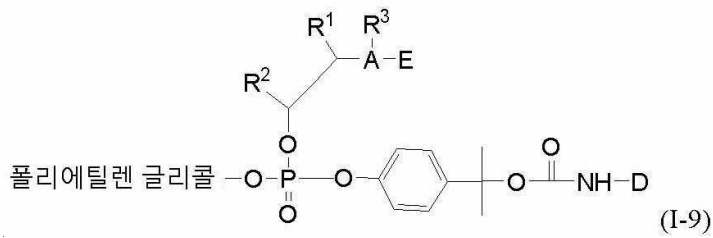
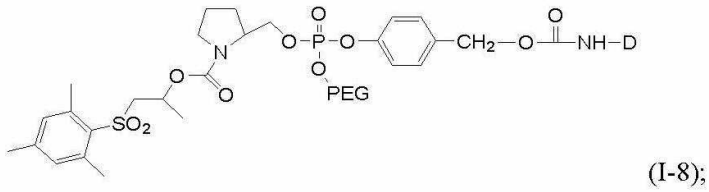
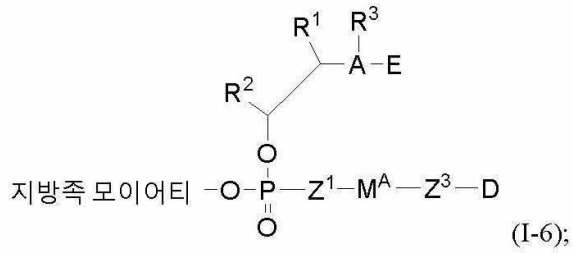
제 46항에 있어서,
상기 GLP-1 폴리펩티드 유사체는 리라글루티드인, 화합물.

청구항 48

제 1항 및 제 2항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은 다음의 화학식 중 어느 하나를 갖는, 화합물:

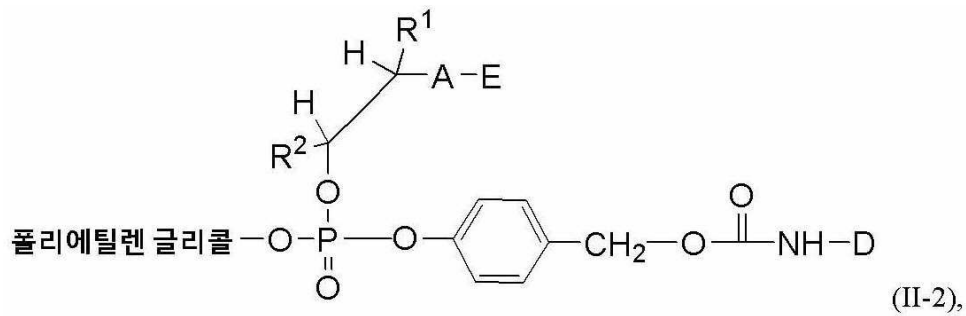




또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 49

제 2항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-2)을 갖는, 화합물:

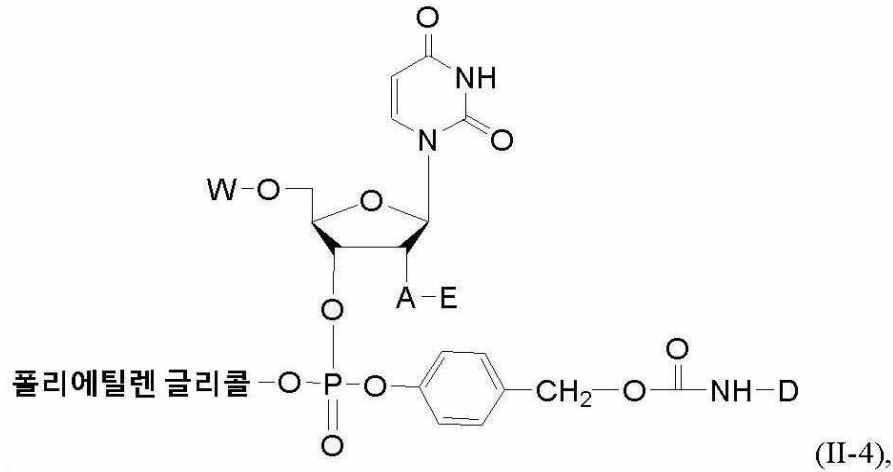


또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 50

제 2항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,

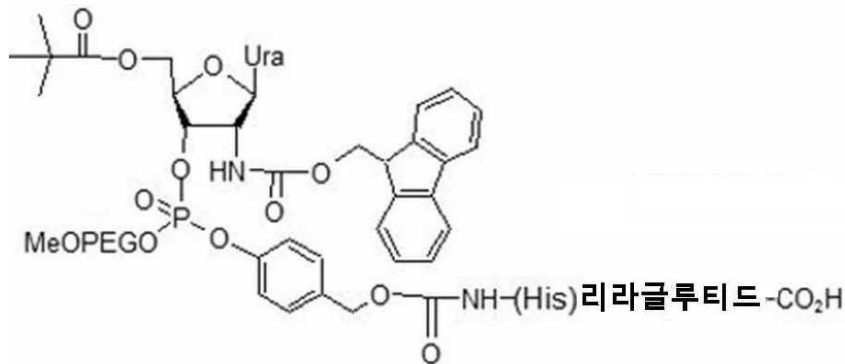
상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-4)을 갖는, 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 51

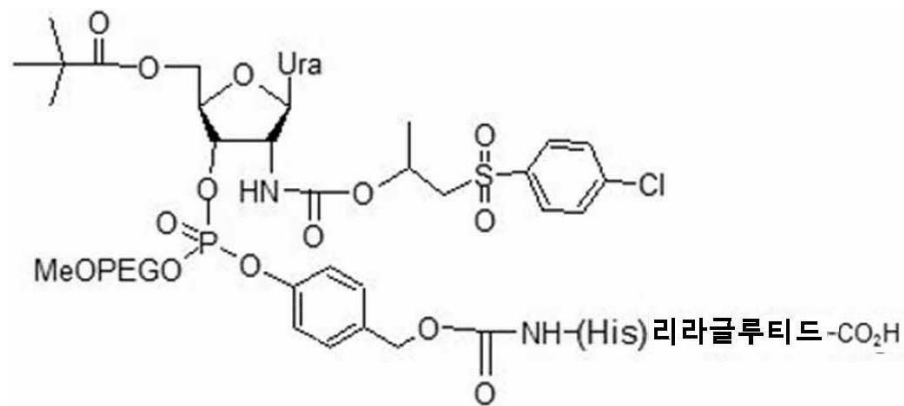
제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화학식 (I)의 화합물은



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

청구항 52

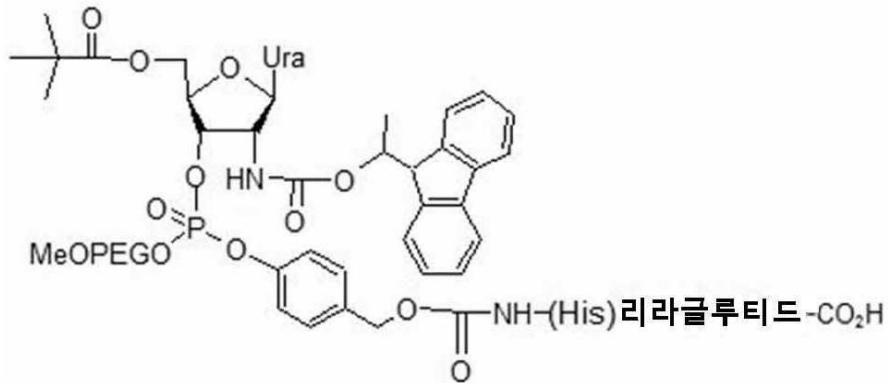
제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화학식 (I)의 화합물은



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

청구항 53

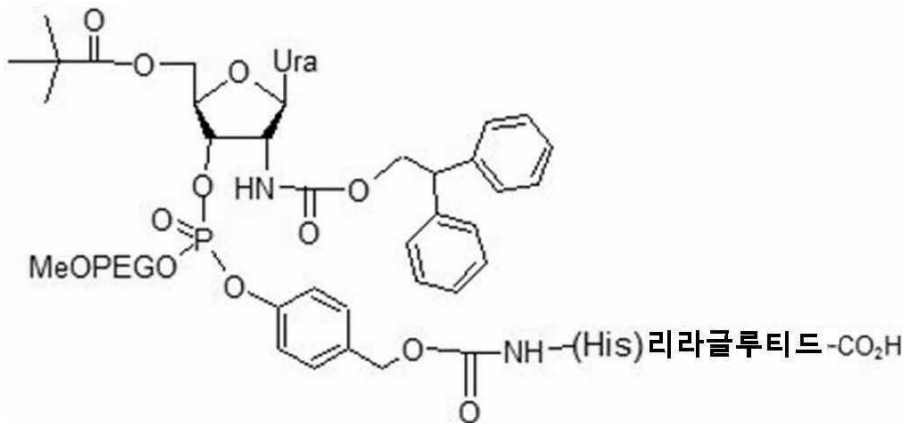
제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 화학식 (I)의 화합물은



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

청구항 54

제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 화학식 (I)의 화합물은

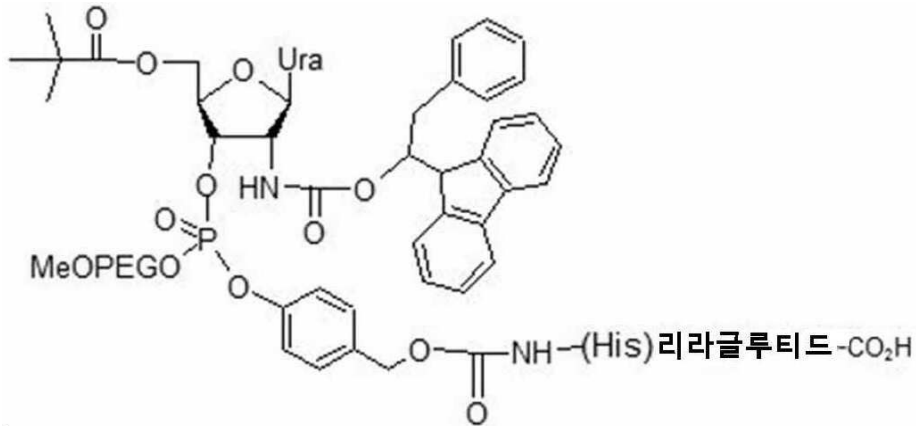


또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

청구항 55

제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은

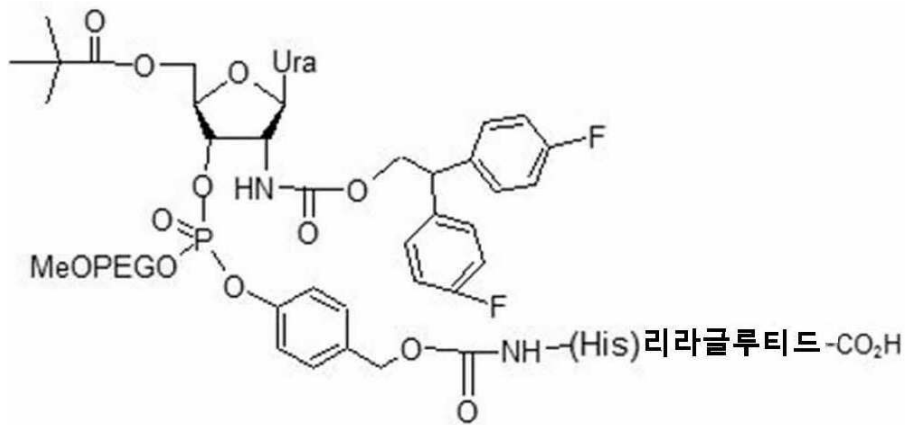


또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

청구항 56

제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은

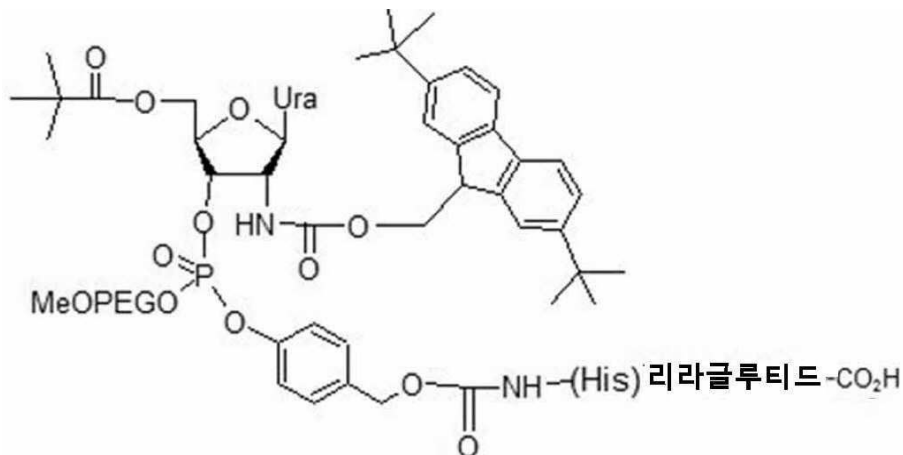


또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

청구항 57

제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은

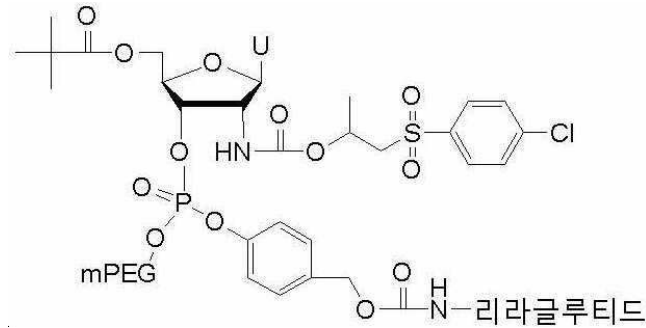


또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

청구항 58

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 화합물은



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 아니고, 여기서 U는 우라실인, 화합물.

청구항 59

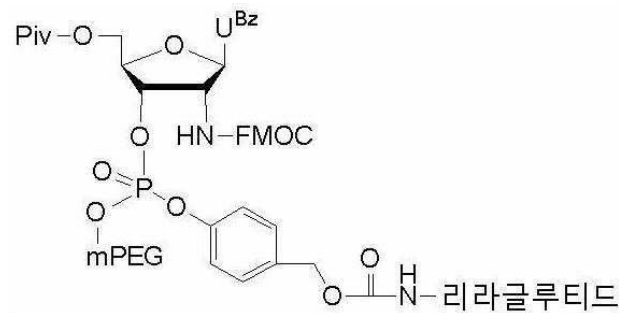
제 1항 또는 제 2항에 있어서,

E는 화학식 (E-38)이 아닌, 화합물.

청구항 60

제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식을 갖는, 화합물:

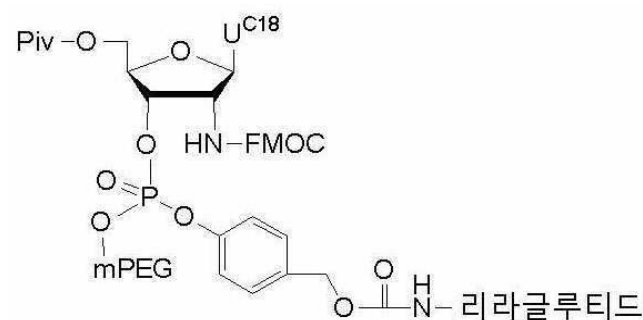


또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 61

제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,

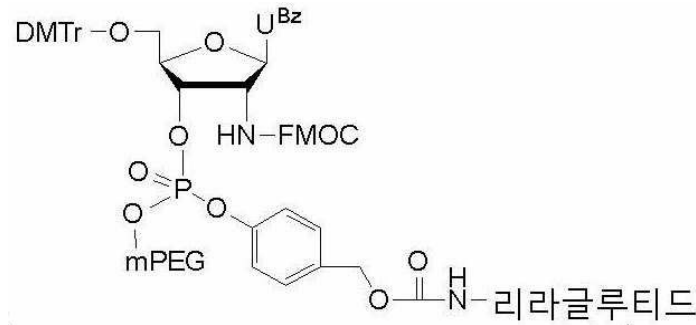
상기 화합물은 하기 화학식을 갖는, 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 62

제 1항 및 제 3항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물은 하기 화학식을 갖는, 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 63

제 1항 및 제 3항 내지 제 62항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화학식 (I)의 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 상기 화학식 (I)의 화합물에서 컨쥬게이션될 때, 상기 화학식 (I)의 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 컨쥬게이션되지 않은 유리 형태와 비교하여, 불활성이거나 약한 생물학적 활성을 갖으며, 상기 화학식 (I)의 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체가 상기 화학식 (I)의 화합물로부터 방출된 이후에 이의 생물학적 활성을 회복하는, 화합물.

청구항 64

제 1항 내지 제 63항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 65

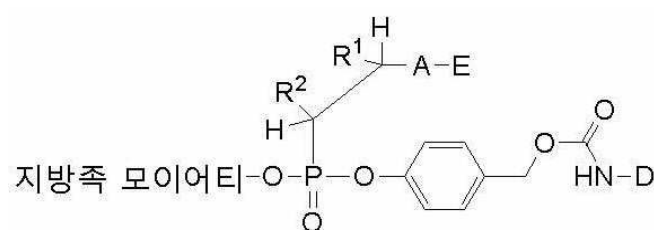
치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제 1항 내지 제 63항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제 64항의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 66

제 65항에 있어서,
상기 질환 또는 병태는 당뇨병 및 비만으로부터 선택되는, 방법.

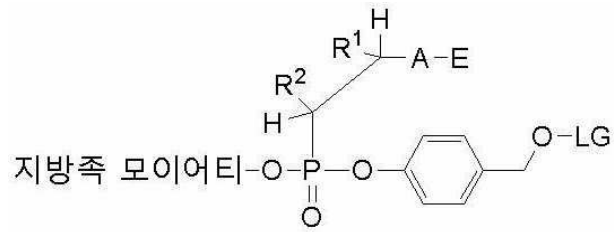
청구항 67

하기 화학식을 갖는 제 1항 및 제 3항 내지 제 63항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서,



하기 화학식의 화합물을 화학식 HX³-D의 상기 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체와 반응시키는 단계를 포함하

고,

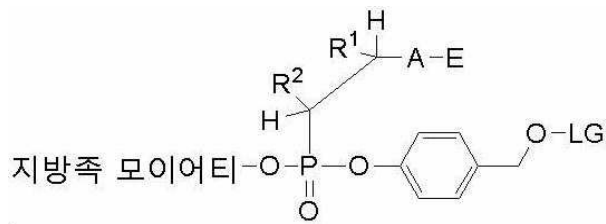


여기서 LG는 이탈기인, 방법.

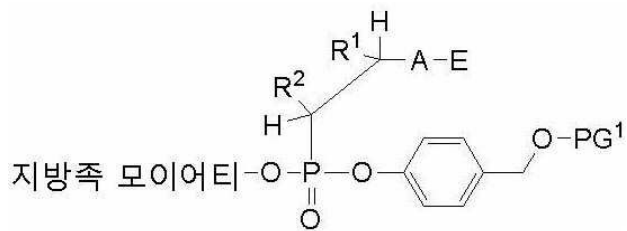
청구항 68

제 67항에 있어서,

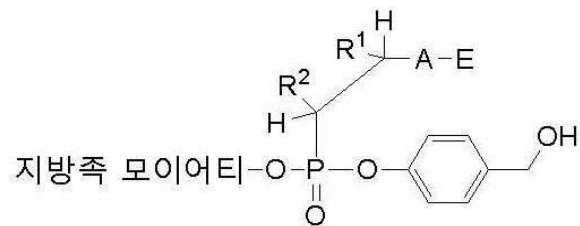
하기 화학식의 화합물은 다음의 단계를 포함하는 방법에 의해 획득되는, 방법:



(i) 하기 화학식의 화합물



을 탈보호하여 하기 화학식의 화합물을 획득하고, 여기서 PG¹은 보호기인, 단계; 및

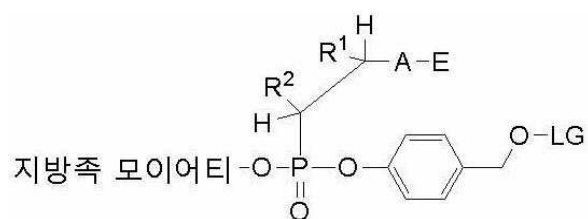


(ii) 단계 (i)에서 획득된 상기 화합물을 이탈기를 포함하는 화합물과 반응시키는 단계.

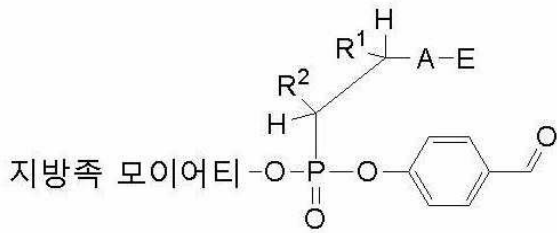
청구항 69

제 67항에 있어서,

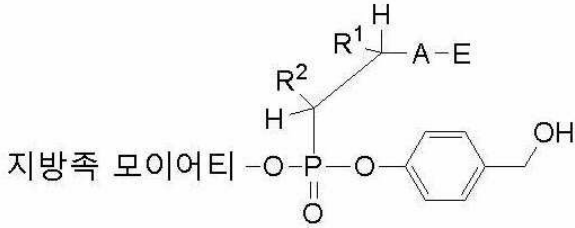
하기 화학식의 화합물은 다음의 단계를 포함하는 방법에 의해 획득되는, 방법:



(i) 하기 화학식의 화합물



을 환원시켜 하기 화학식의 화합물을 획득하는 단계; 및



(ii) 단계 (i)에서 획득된 상기 화합물을 이탈기를 포함하는 화합물과 반응시키는 단계.

청구항 70

제 67항 내지 제 69항 중 어느 한 항에 있어서,

D는 리라글루티드의 잔기인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2018년 9월 12일에 제출된 미국 가특허출원 제 62/730,341호, 2018년 9월 13일에 제출된 미국 가특허출원 제 62/730,935호 및 2018년 11월 27일에 제출된 미국 가특허출원 제 62/771,972호에 대한 우선권을 주장하고, 이들의 전문은 본원에 참고문헌으로 통합된다.

[0003] 본 출원은 글루카곤-유사 펩티드 (GLP)의 컨주게이트, 예를 들면 지방족 중합체 (예로, 폴리에틸렌 글리콜)에 직접 또는 간접적으로 결합된 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1) 폴리펩티드 또는 이의 유사체 (예로, GLP-1 유사체)로서, 생체내에서 상기 컨주게이트로부터 방출될 수 있는, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체에 관한 것이다. 이러한 컨주게이트는 본원에서 "방출가능한 GLP-1 컨주게이트"로 지칭된다. 본 출원은 이러한 방출가능한 GLP-1 컨주게이트를 제조하고, 사용하기 위한 방법 및 물질을 포함한다.

배경 기술

[0004] 세계보건기구는 1980년에 108백만 명과 비교하여, 2014년에 4억명을 넘는 성인이 당뇨병을 걸린채 살아가는 것으로 추정하였다 (1). 이들 성인 중 90%는 제 2형 당뇨병을 갖는다. 연령 표준화된 당뇨병이 성인 인구 중 4.7% 내지 8.5%로 증가하고 있어, 단지 인구 성장과 관련된 것은 아니다. 이중 많은 부분은 중국 및 인도를 포함한 개발도상국의 소득 증가와 연관되고, 당뇨병 유발 식이 (예로, 당-과다 음료수 소모)를 소비하게 되어 체중 증가 및 심혈관 질환과 같은 다양한 의료 문제도 유발한다. 심혈관 합병증은 이들 인구에서 유병률 및 사망율의 주요 원인이다 (2). 당뇨병에 대한 새로운 치료가 이러한 질환 및 이의 합병증을 대처하는데 필요하다.

[0005] 일반적으로, 당뇨병 및 인슐린 치료는 체중 증가와 관련될 수 있는 반면, 글루카곤-유사 펩티드 1 수용체 (GLP-1R) 길항제는 종종 체중 감소와 관련된다. 이것은 GLP-1R 길항제를 체중 증가의 치료, 뿐만 아니라 당뇨병에 사용하는데 많은 관심을 유발시킨다. 적어도 하나의 GLP-1R 길항제 (리라글루티드)가 제 2형 당뇨병뿐만 아니라 비만 둘 다의 치료를 위해 승인되었다. 세계 인구 중 거의 1/3 (20억명 초과)의 인구는 비만하거나 유의하게 과체중인 것으로 간주될 수 있다 (7). 2016년에 3.4억명 초과 아동 및 청소년 (5세 내지 19세)이 과체중

이거나 비만이었다. 비만이 종종 식이 변경으로 치료될 수 있지만, 일부 급성 병태는 신속하게 당뇨병 및 중증 질환으로 진행될 위험이 있어 약제학적 지원을 받는 치료는 매우 유익할 수 있다.

[0006] 단백질의 약력학적 성질은 특정 중합체, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)에 대한 컨쥬게이션에 의해 조절될 수 있다 (Fee and Van Alstine, *Chemical Engineering Science*, 61: 924-934 (2006)). 생물학적 활성 분자의 PEG화에 대한 여러 접근법이 기술되어 왔다. 그러나, 일부 경우에 PEG (친수성 중합체)의 존재는 상당한 컨쥬게이트 "표면적"을 "차단"하며, 용해도와 같은 컨쥬게이트 성질을 유의하게 방해한다 (Fee and Van Alstine, *Bioconjugate Chemistry*, 2004 (15): 1304-1313). 이것은 임의의 순환 반감기의 증가, 비-특이적인 단백질분해의 감소 또는 PEG화로부터 생성된 다른 증진된 성질에 부정적인 영향을 주고, 상쇄시킬 수 있다. 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1)에 관한 하나의 예가 Lee et al., *Bioconjugate Chem.*, 2006 (16), 377-382에 기술되어 있다. 이러한 예에서, 저자는 자연적인 단백질분해가 발생하여 이러한 단백질분해의 PEG 저해가 유익할 수 있는, 폴리펩티드의 아미노 말단에서 및 다양한 라이신 잔기에서 반응성 아미노기에 의해 GLP-1에 PEG2000을 공유 결합시킬 수 있었다. PEG-라이신 변형된-GLP-1 컨쥬게이트는 온전한 GLP-1과 유사한 인슐린 자극 활성을 갖는 반면, PEG-아미노 말단-변형된 GLP-1 컨쥬게이트는 효능 감소를 나타내었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

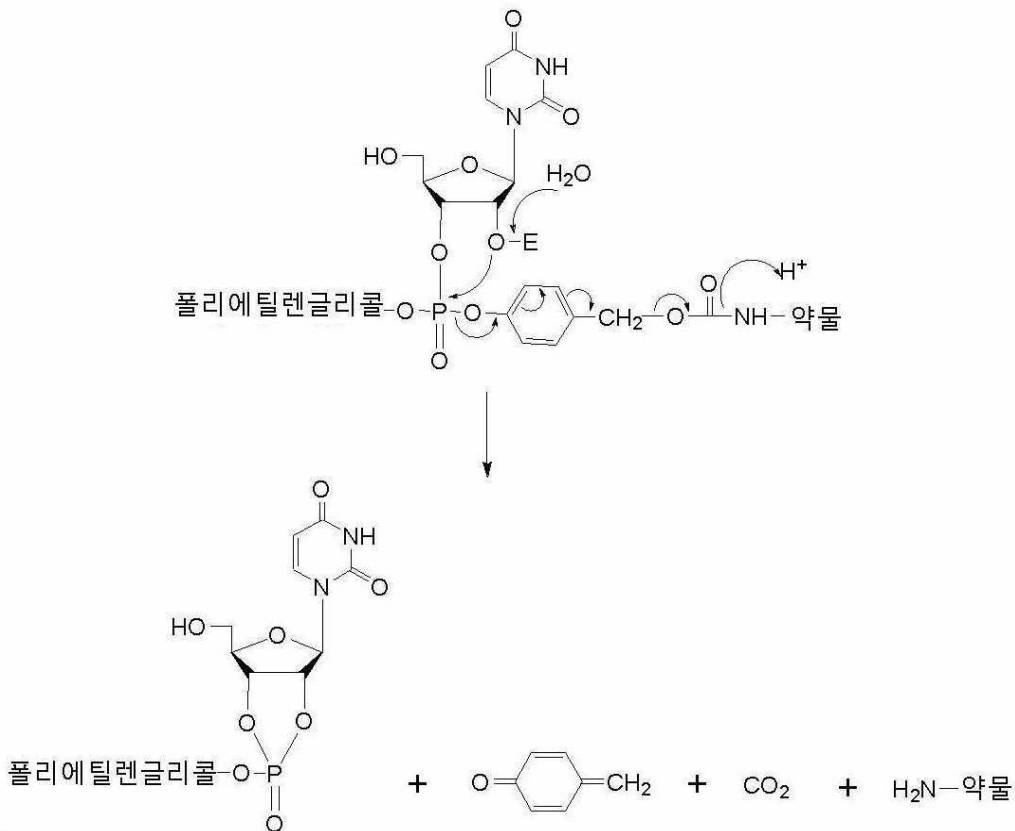
[0007] 방출가능한 컨쥬게이트를 설계하고, 제조하고, 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

과제의 해결 수단

[0008] 본원에서는 글루카곤-유사 펩티드 (GLP)의 컨쥬게이트, 예를 들면 지방족 중합체 (예로 폴리에틸렌 글리콜, PEG)에 간접적으로 (예로, 연결 모이어티를 통해) 결합된 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1) 폴리펩티드 또는 이의 유사체 (예로, GLP-1 유사체)로서, GLP 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 생체내에서 컨쥬게이트로부터 방출되는, 글루카곤-유사 펩티드의 컨쥬게이트가 제공된다. 일부 구현예에서, GLP 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체이다. 이러한 컨쥬게이트는 본원에서 "방출가능한 GLP-1 컨쥬게이트"로서 지칭된다. 본 출원은 이러한 방출가능한 GLP 컨쥬게이트를 제조하고 사용하기 위한 방법 및 물질을 추가로 포함한다.

[0009] 본원에 제공된 방출가능한 컨쥬게이트는 리보뉴클레오시드의 3' 포스포트리에스테르기가 인접한 유리 2' 히드록실 모이어티의 존재 하에 불안정하고, 3' 포스포트리에스테르기에서 2' 히드록실 모이어티의 분자내 친핵성 공격 이후에 분해될 수 있는 발견을 기초로 한다. 후속적인 분해 반응은 인접한 입체구조가 가장 반응성이 큰 것이고, 유사체 아라비노-기하학이 실제적으로 반응성이 없는, 공격성 친핵체 및 인 원자의 기하학에 의해 조절되는 것으로 생각된다. 본원에 제공된 컨쥬게이트는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체 상에 미리 존재하는 링커 및 중합체 시스템이 미량이거나 전혀 없이 PEG 또는 유사한 친수성 중합체-포함 컨쥬게이트로부터 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 방출을 제공한다. 이러한 일 예는 다음과 같이 반응식 1에 나타낸다.

반응식 1



[0010]

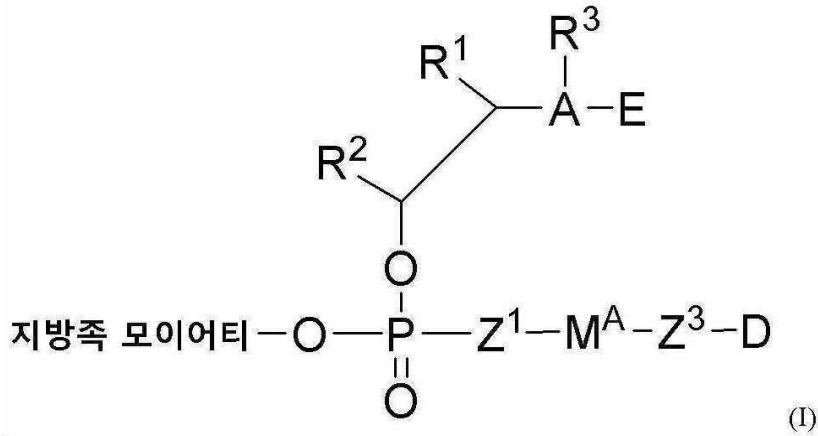
[0011]

이러한 예에서, 트리거 모이어티인 E기의 절단은 인 원자 상에 방출된 히드록실의 친핵성 공격을 생성하여, 고리상 포스포트리에스테르, 퀴논 메티드, 이산화탄소 (CO₂) 및 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 형성을 유도한다. 고리상 포스포트리에스테르는 생리학적 pH에서 추가로 가수분해되어, 5-원 고리의 개방 및 이성질체 포스포디에스테르 둘 다의 형성을 유도할 수 있다. 또한, 퀴논 메티드는 생리학적 pH에서 추가로 가수분해되어 (예로, 물과 반응함) 4-(히드록시메틸)페놀을 형성할 수 있다.

[0012]

이러한 시스템은 약물 방출의 대안의 컨쥬게이트를 증가하는 여러 장점을 제공한다. 예를 들면, 시스템은 상기에 예시된 바와 같이 변형가능하고, 절단이 트리거 모이어티 "E"의 특성을 기초로 하여 변경될 수 있다. 예를 들면, E는 효소-불안정 기, 산 불안정 작용성 또는 pH-불안정 (예로, 염기-불안정) 작용기를 포함할 수 있다. 더우기, E기가 중합체 (예로, 폴리에틸렌 글리콜)에 직접적으로 결합되지 않기 때문에, 본원에 기술된 바와 같이 임의의 E 모이어티의 염기성 (유도체화되지 않음) 형태가 컨쥬게이트에 부착될 수 있어 모든 컨쥬게이트에 대해 각 E를 철저하게 변형시킬 필요는 없다. 또한, 치환되지 않은 트리거 기의 사용은 전구약물 분해 및 생물학적 활성을 갖는 유리 분자의 생체내 방출을 증가하는 더 양호한 조절 잠재력을 제시하고 있다. 마지막으로, 본원에 제공된 방출가능한 컨쥬게이트는 실질적인 합성적 장점을 나타낸다. 예를 들면, 상기 반응식 1에서 보면, 링커 모이어티의 3' 히드록실 상에 포스포트리에스테르의 도입과 함께 E 모이어티를 2' 히드록실 상에 선택적으로 도입하는 것을 요구하지 않는다. 사실상, 대향하는 배치는 유사하게 거동하여, 단독 또는 조합과는 상관없이 방출가능한 컨쥬게이트로서 적합하고 유용한 위치 이성질체 둘 다를 만든다.

[0013] 본원에서는 화학식 (I)의 화합물



[0014]

[0015] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0016] 여기서 지방족 모이어티는 중합체, R^{P} 및 중합체- $\text{L}-(\text{CH}_2)_m-$ 및 중합체- $\text{L}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m-$ 로부터 선택되는 기로부터 선택되고;

[0017] R^{P} 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬- $\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-(\text{CH}_2)_m-$ 및 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0018] L은 연결기이고;

[0019] m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0020] D는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔기를 포함하고;

[0021] Z^1 는 O, S 및 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ 로부터 선택되고;

[0022] Z^3 는 O 및 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ 로부터 선택되거나, Z^3 는 부재하고;

[0023] A는 O 또는 N이고, 여기서 A가 O일 때 R^3 는 부재하고;

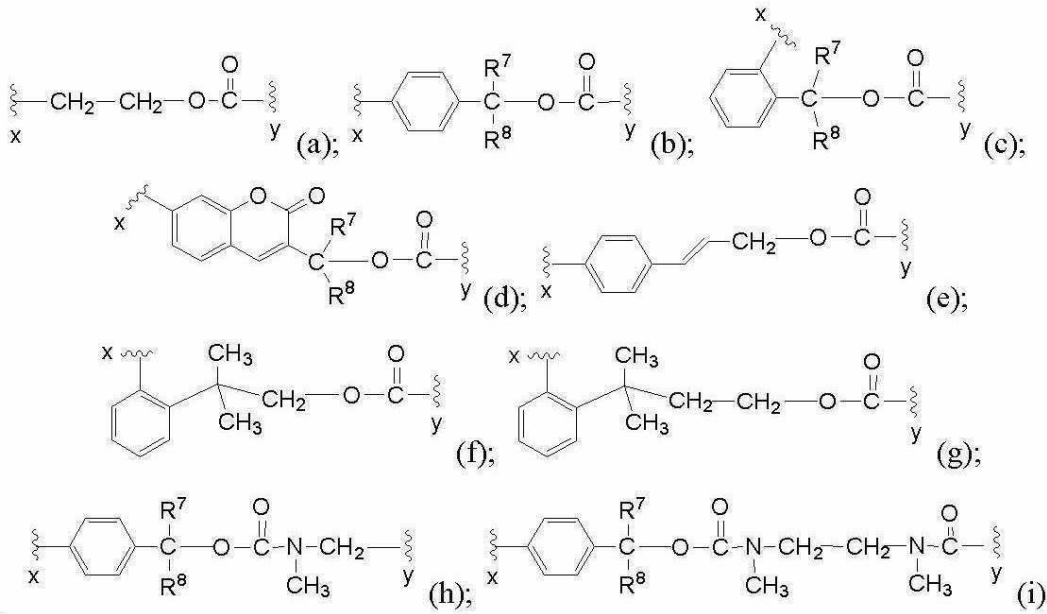
[0024] R^{N} 는 H 및 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0025] R^3 는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나,

[0026] R^3 및 R^1 이 A 및 R^1 이 부착된 탄소 원자와 다함께 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하거나;

[0027] R^3 및 R^2 는 A, R^1 이 부착된 탄소 원자 및 R^2 가 부착된 탄소 원자와 다함께 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하고;

[0028] M^A 는 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-회생기이고,



[0029]

[0030] 여기서 x 는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y 는 Z^3 에 대한 부착점을 표시하고;

[0031] R^1 및 R^2 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

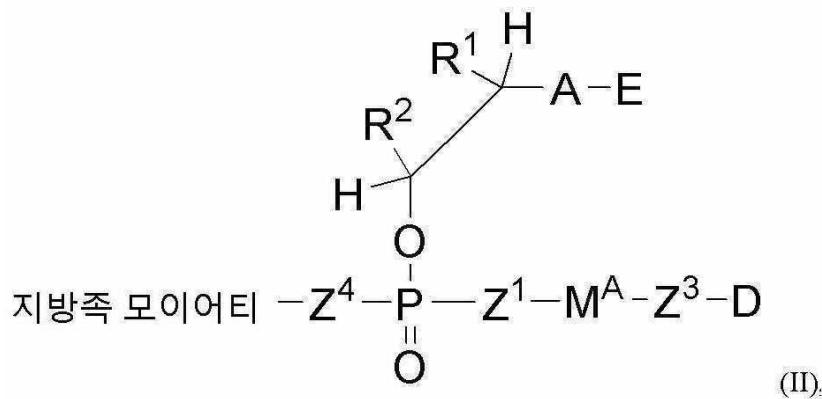
[0032] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성하거나;

[0033] R^1 및 R^2 는 다함께 연결되어 리보스 고리계를 형성하고;

[0034] R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0035] E는 절단가능한 모이어티이다.

[0036] 또한, 본원에서는 화학식 (II)의 화합물



[0037]

[0038] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0039] 여기서 지방족 모이어티는 중합체, R^P 및 중합체- $L-(CH_2)_m-$ 및 중합체- $L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 로부터 선택되는 기로부터 선택되고;

[0040] R^p 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m- 및 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0041] L은 연결기이고;

[0042] m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0043] D는 생물학적 활성을 갖는 약물의 잔기를 포함하고;

[0044] Z¹는 O, S 및 N(R^N)로부터 선택되고;

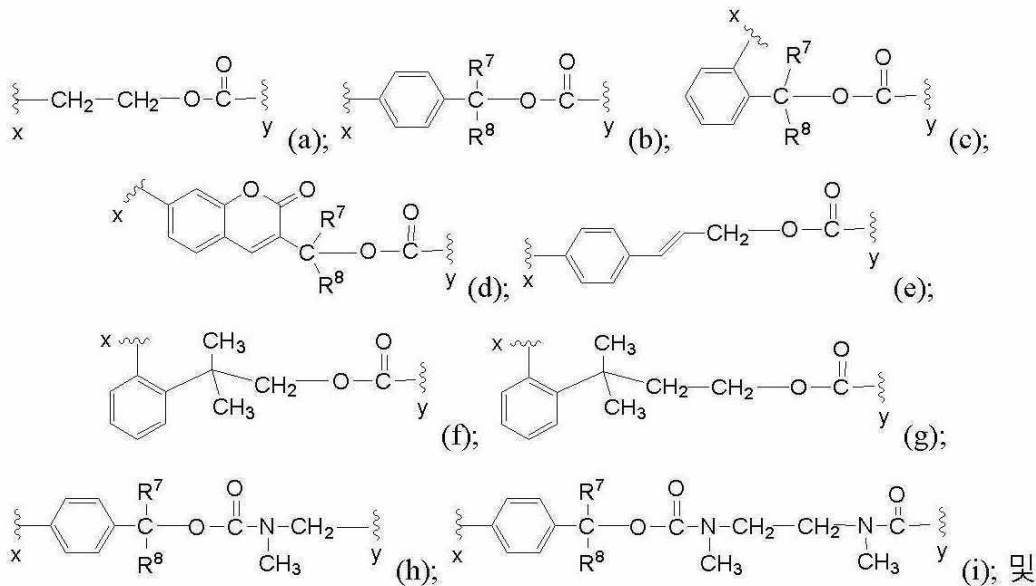
[0045] Z³는 O 및 N(R^N)로부터 선택되거나, Z³는 부재하고;

[0046] Z⁴는 O 및 S로부터 선택되고;

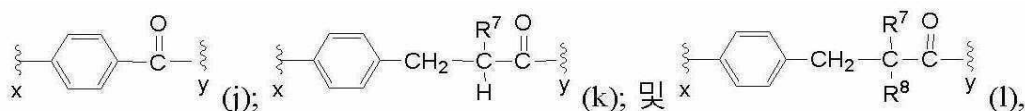
[0047] A는 O 및 N(R^N)로부터 선택되고;

[0048] R^N는 H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고;

[0049] M^A는 (a) 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-희생기



[0050] (b) 화학식 (j) 내지 (l) 중 어느 하나로부터 선택된 안정한 디라디칼 (diradical)



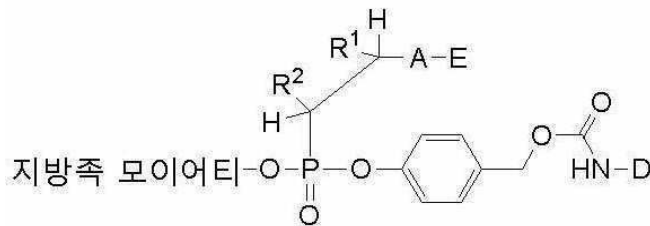
[0052] 로부터 선택되는 디라디칼이고,

[0054] 여기서 x는 Z¹에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z³에 대한 부착점을 표시하고;

[0055] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0056] R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성하거나;

- [0057] R^1 및 R^2 는 다함께 연결되어 리보스 고리계를 형성하고;
- [0058] R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬, 아미노, (C_{1-6} 알킬)아미노, 디-(C_{1-6} 알킬)아미노, 아실아미노 및 보호된 아미노기로부터 선택되고;
- [0059] E는 절단가능한 모이어티이다.
- [0060] 본원에서는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.
- [0061] 또한, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에 기술된 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- [0062] 또한 본 발명은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다:



- [0063] ...
- [0064] 여기서 지방족 모이어티, R^1 , R^2 , A, E 및 D은 본원에 기술된다.
- [0065] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 출원이 속하는 기술분야의 당업자라면 공통적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 출원에 사용되는 방법 및 재료는 본원에 기술되고, 당해 기술분야에 공지된 다른 적합한 방법 및 재료도 사용될 수 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 내용 및 기타 참고문헌은 이들의 전문이 참고문헌으로 통합된다. 모순되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 통제할 것이다.
- [0066] 본 출원의 다른 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명 및 도면으로부터 및 청구범위로부터 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0067] 도 1은 단백질 분해효소 디펩티딜 펩티다제 IV, DPP-IV로의 소화 이후에, 리라글루티드의 관찰된 이소형을 도시한 표를 나타낸다.
- 도 2는 10 mM Na_2HPO_4 pH 7.6 중 50 mU/mL DPP-IV로 37°C에서 15시간 소화 이후에, 67 μ M 리라글루티드 및 화합물 7의 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 3은 DPP-IV로 37°C 및 pH 7.4에서 96시간 소화 이후에, 리라글루티드 시료에서 전체 크기의 리라글루티드 및 리라글루티드 단편의 추출된 이온 크로마토그램 (EIC) 추적의 예시적인 데이터를 나타낸다.
- 도 4는 10 mM Na_2HPO_4 pH 7.4 중 50 mU/mL DPP-IV로 37°C에서 소화 이후에, 리라글루티드 및 화합물 7의 임의의 유닛에서 확인된 리라글루티드 농도의 선 그래프를 나타낸다.
- 도 5는 10 mM Na_2HPO_4 pH 7.4 중 50 mU/mL DPP-IV로 37°C에서 소화 이후에, 리라글루티드의 임의의 유닛에서 확인된 리라글루티드 단편 농도의 선 그래프를 나타낸다.
- 도 6은 10 mM Na_2HPO_4 pH 7.4 중 50 mU/mL DPP-IV로 37°C에서 소화 이후에, 화합물 7의 임의의 유닛에서 확인된 리라글루티드 단편 농도의 선 그래프를 나타낸다.
- 도 7은 10 mM Na_2HPO_4 pH 7.4 중 50 mU/mL DPP-IV로 37°C에서 소화 이후에, 리라글루티드 및 화합물 7의 임의의 유닛에서 확인된 모든 관찰된 리라글루티드 단편의 합계 농도의 선 그래프를 나타낸다.
- 도 8은 GLP-1 유사체의 비-제한적인 예를 나타낸다.

도 9는 리라글루티드 (서열번호 3) 및 화합물 7의 지시된 양에 대해 검출된 리라글루티드의 생물학적 활성의 양을 플로팅한 그래프를 나타낸다.

도 10은 지시된 시간 동안 래트 혈장에서 배양에 의해 화합물 7로부터 방출된 리라글루티드의 생물학적 활성의 양을 플로팅한 그래프를 나타낸다.

도 11은 리라글루티드 (서열번호 3; 실험군 1) 또는 화합물 7 (실험군 2)을 투여한 래트로부터 지시된 시간에 수집된 시료 풀에서 검출된 리라글루티드의 양 (ng/mL)을 플로팅한 그래프를 나타낸다.

도 12는 리라글루티드 (서열번호 3; 실험군 1) 또는 화합물 7 (실험군 2)을 투여한 래트로부터 지시된 시간에 수집된 시료에서 검출된 활성을 갖는 리라글루티드의 양 (nmol/mL)을 플로팅한 그래프를 나타낸다. 각각에 대한 반감기가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0068] 용어 "C_{n-m} 알킬"은 직쇄 알킬기 (예로, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등) 및 분지쇄 알킬기 (예로, 이소프로필, 터르-부틸, 이소부틸 등)을 포함한다. 특정 구현예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 이의 골격에 12개 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예로, 직쇄의 경우 C₁₋₁₂; 분지쇄의 경우 C₃₋₁₂). 예를 들면, 용어 C₁₋₁₂는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 포함한다.
- [0069] 본원에 사용된 바, 용어 "C_{n-m} 알킬렌"은 단독 또는 다른 용어와 조합으로 사용하여, n 내지 m개의 탄소를 갖는 2가의 알킬 연결기를 말한다. 알킬렌기의 예는 에탄-1,1-디일, 에탄-1,2-디일, 프로판-1,1-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,2-디일 및 2-메틸-프로판-1,3-디일 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 알킬렌 모이어티는 2개 내지 6개, 2개 내지 4개, 2개 내지 3개, 1개 내지 6개, 1개 내지 4개 또는 1개 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다.
- [0070] 본원에 사용된 바, "C_{n-m} 알케닐"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖고, n 내지 m개의 탄소를 갖는 알킬기를 말한다. 알케닐기의 예는 에테닐, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부테닐 및 세크-부테닐 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 알케닐 모이어티는 2개 내지 6개, 2개 내지 4개 또는 2개 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다. 용어 "C_{n-m} 알케닐렌"은 2가의 알케닐 연결기를 말한다..
- [0071] 본원에 사용된 바, 용어 "C_{n-m} 알콕시"는 단독 또는 다른 용어와 조합으로 사용하여, 화학식 -O-알킬의 기로서, 알킬기가 n 내지 m개의 탄소를 갖는 것을 말한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예로, n-프로폭시 및 이소프로폭시), 부톡시 (예로, n-부톡시 및 터르-부톡시) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 6개, 1개 내지 4개 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다.
- [0072] 본원에 사용된 바, 용어 "C_{n-m} 알킬아미노"는 화학식 -NH(알킬)의 기로서, 알킬기가 n 내지 m개의 탄소를 갖는 것을 말한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1개 내지 6개, 1개 내지 4개 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬아미노기의 예는 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N-프로필아미노 (예로, N-(n-프로필)아미노 및 N-이소프로필아미노), N-부틸아미노 (예로, N-(n-부틸)아미노 및 N-(터르-부틸)아미노) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0073] 본원에 사용된 바, 용어 "디(C_{n-m}-알킬)아미노"는 화학식 -N(알킬)₂의 기로서, 2개의 알킬기 각각이 독립적으로 n 내지 m개의 탄소를 갖는 것을 말한다. 일부 구현예에서, 각각의 알킬기는 독립적으로 1개 내지 6개, 1개 내지 4개 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0074] 본원에 사용된 바, 용어 "티오"는 화학식 SH의 기를 말한다.
- [0075] 본원에 사용된 바, 용어 "아미노"는 화학식 -NH₂의 기를 말한다.
- [0076] 본원에 사용된 바, 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"는 -C(O)OH 기를 말한다.
- [0077] 본원에 사용된 바, "할로" 또는 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 말한다. 일부 구현예에서, 할로는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 구현예에서, 할로는 F 또는 Cl이다.
- [0078] 용어 "n-원"은 n이 정수이고, 전형적으로 모이어티에서 고리-형성 원자의 수를 기술하고, 여기서 고리-형성 원

자의 수가 n 개이다. 예를 들면, 피페리디닐은 6-원 헤테로시클로알킬 고리의 예이고, 피라졸릴은 5-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 피리딜은 6-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌은 10-원 시클로알킬기의 예이다.

[0079] 본원에 사용된 바, "시클로알킬"은 고리화된 알킬 및/또는 알케닐기를 포함하여 비-방향족 고리상 탄화수소를 말한다. 시클로알킬기는 단일- 또는 다중고리상 (예로, 2개, 3개 또는 4개의 융합된 고리를 갖음) 기 및 나선 고리를 포함할 수 있다. 시클로알킬기의 고리-형성 탄소 원자는 옥소 또는 설피도 (예로, C(O) 또는 C(S))에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 또한, 시클로알킬기의 정의에는 비-방향족 고리상 탄화수소에 융합된 (즉, 이와 공통의 결합을 갖음) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들면 시클로펜탄, 시클로헥산 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 포함된다. 융합된 방향족 고리를 포함하는 시클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 시클로알킬기는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개 또는 12개의 고리-형성 원자를 갖을 수 있다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 3- 내지 12-원 단일고리상 또는 이중고리상 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 C_{3-7} 단일고리상 시클로알킬이다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카르닐, 시클로옥틸 및 시클로옥테닐 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로옥틸 또는 시클로옥테닐이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 1개 또는 2개의 벤젠 고리와 융합된 시클로옥테닐 고리이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 3- 내지 8-원 또는 3- 내지 7-원 단일고리상 시클로알킬기 (예로, C_{3-8} 또는 C_{3-7} 시클로알킬)이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 8- 내지 12-원 이중고리상 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 8- 내지 16-원 이중고리상 또는 삼중고리상 시클로알킬 (예로, C_{8-16} 시클로알킬)이다.

[0080] 본원에 사용된 바, "헤테로아릴"은 황, 산소 및 질소로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 단일고리상 또는 다중고리상 방향족 헤테로고리를 말한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 고리는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 모이어티에서 임의의 고리-형성 N은 N-옥사이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 헤테로아릴 고리는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5- 내지 10-원 단일고리상 또는 이중고리상 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 고리는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5- 내지 6-원 단일고리상 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이다. 5-원 헤테로아릴 고리는 하나 이상 (예로, 1개, 2개 또는 3개)의 고리 원자가 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 5개 고리 원자를 갖는 고리를 갖는 헤테로고리이다. 예시적인 5-원 헤테로아릴은 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 1,2,3-트리아졸리, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴이다. 6-원 헤테로아릴 고리는 하나 이상 (예로, 1개, 2개 또는 3개)의 고리 원자가 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 6개 고리 원자를 갖는 고리를 갖는 헤테로고리이다. 예시적인 6-원 헤테로아릴은 피리딜, 피라지닐, 피리미딜, 트리아지닐 및 피리다지닐이다. 용어 "헤테로아릴렌"은 2개의 헤테로아릴 연결기를 말한다.

[0081] 용어 "방향족"은 방향족 특성을 갖는 (즉, $(4n + 2)$ 개의 탈락한 π (파이) 전자를 갖고, 여기서 n 은 정수임) 하나 이상의 다중불포화 고리를 갖는 탄화고리 또는 헤테로고리를 말한다.

[0082] 용어 "지방족"은 탄소 원자 및 헤테로원자가 개방 사슬을 형성하고, 방향족 특성을 갖는 다중불포화 고리를 포함하지 않는 유기 화합물 (중합체를 포함함)을 말한다. 지방족 화합물은 선형 또는 고리상, 포화 또는 불포화, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

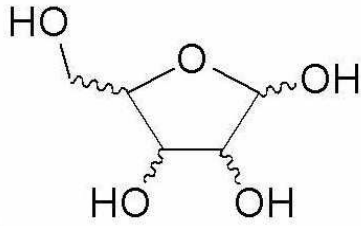
[0083] 본원에 사용된 바, 용어 "중합체"는 다수의 반복 소단위체를 포함하는 거대 분자를 말한다.

[0084] "아릴"은 단독 또는 다른 용어와 조합으로 사용하여, 방향족 탄화수소 기를 말하고, 이는 단일고리상 또는 다중고리상 (예로, 2개, 3개 또는 4개의 융합된 고리를 갖음)일 수 있다. 용어 " C_{n-m} 아릴"은 n 내지 m 개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴기를 말한다. 아릴기는 예로 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인다닐 및 인데닐 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 아릴기는 6개 내지 약 20개의 탄소 원자, 6개 내지 약 15개의 탄소 원자 또는 6개 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 아릴기는 페닐이다. 용어 "아릴렌"은 2개의 아릴

연결기를 말한다.

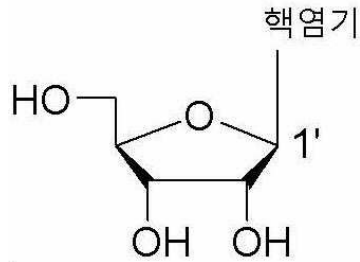
- [0085] 본원에 사용된 바, "헤테로시클로알킬" 또는 "지방족 헤테로고리"는 0, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 고리-형성 헤테로원자를 갖는 비-방향족 단일고리상 또는 다중고리상 헤테로고리를 말한다. 헤테로시클로알킬에는 단일고리상 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원 헤테로시클로알킬기가 포함된다. 또한, 헤테로시클로알킬기는 나선고리를 포함할 수 있다. 헤테로시클로알킬기의 예는 피롤리딘-2-온, 1,3-이소옥사졸리딘-2-온, 피라닐, 테트라히드로퓨란, 옥세타닐, 아제티디닐, 몰포리노, 티오몰포리노, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-티에닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이소옥사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 아제파닐 및 벤즈아자펜 등을 포함한다. 헤테로시클로알킬기의 고리-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 옥소 또는 설피도기 (예로, C(O), S(O), C(S) 또는 S(O)₂ 등)에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 고리-형성 탄소 원자 또는 고리-형성 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬기는 0개 내지 3개의 이중 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬기는 0개 내지 2개의 이중 결합을 포함한다. 또한, 헤테로시클로알킬의 정의에는 비-방향족 헤테로고리에 융합된 (즉, 이와 공통의 결합을 갖음) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들면 피페리딘, 몰포린, 아제핀 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 포함된다. 방향족 고리에 융합된 헤테로시클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, 하나 이상의 산화된 고리 구성원을 갖는 단일고리상 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 갖고, 하나 이상의 산화된 고리 구성원을 갖는 단일고리상 또는 이중고리상 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 8- 내지 12-원 헤테로시클로알킬 (예로, 이중고리상 헤테로시클로알킬)이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 8- 내지 16-원 헤테로시클로알킬 (예로, 이중고리상 또는 삼중고리상 헤테로시클로알킬)이다. 일부 구현예에서, 8- 내지 12-원 이중고리상 헤테로시클로알킬은 8- 내지 12-원 융합된 헤테로시클로알킬아릴기 또는 8- 내지 12-원 융합된 헤테로시클로알킬헤테로아릴기이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 9- 내지 12-원 이중고리상 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 9- 내지 10-원 이중고리상 헤테로시클로알킬은 9- 내지 10-원 융합된 헤테로시클로알킬아릴기 또는 9- 내지 10-원 융합된 헤테로시클로알킬헤테로아릴기이다. 용어 "헤테로시클로알킬렌"은 2개의 헤테로시클로알킬 연결기를 말한다.
- [0086] 본원에 사용된 바, 용어 "개체" 또는 "환자"는 상호교환적으로 사용되고, 포유류를 포함하는 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 인간을 말한다.
- [0087] 본원에 사용된 바, 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 의사, 기타 의료진에 의해 탐구되는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 말한다.
- [0088] 본원에 사용된 바, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 억제하는, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증상을 겪고 있거나, 나타내고 있는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 억제하는 것 (즉, 병리학 및/또는 증상의 추가의 발생을 정지시키는 것), 및/또는 (2) 질환을 개선시키는, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 병리학 또는 증상을 겪고 있거나, 나타내고 있는 개체에서 질환, 병태, 장애 또는 증상을 개선시키는 것 (즉, 병리학 및/또는 증상을 역전시키는 것)을 말한다.
- [0089] 용어 "보호기" 및 "보호기(protective group)"는 화학 선택성을 획득하기 위하여 또는 하나 이상의 후속적인 화학 반응에서 분해를 감소시키기 위하여 작용기를 가역적으로 화학적 변형을 시키는 모이어티를 말한다. 적합한 보호기는 당해 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예로, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999 참조, 이의 전문이 본원에 참고문헌으로 통합됨).
- [0090] 본원에 사용된 바, 용어 "이탈기"는 화학 반응에서 결합 전자를 흡수하는 안정한 종으로서 배치되는 분자 또는 분자 단편 (예로, 음이온)을 말한다. 이탈기의 예는 아릴설포닐옥시기 또는 알킬설포닐옥시기, 예컨대 메실레이트 또는 토실레이트기를 포함한다. 또한, 보편적인 음이온 이탈기는 Cl⁻, Br⁻ 및 I⁻와 같은 할로젠화물을 포함한다.
- [0091] 본원에 사용된 바, 용어 "리보스 고리계"는 예로 다음의 일반 구조를 갖는, 선택적으로 치환된 리보퓨라노스,

아라비노푸라노스, 자일로푸라노스 또는 리코푸라노스 고리계를 말한다:



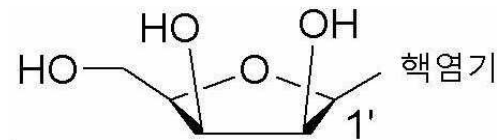
[0092]

[0093] 일부 구현예에서, 리보스 고리계는 다음의 구조를 갖는 선택적으로 치환된 리보뉴클레오시드의 일부를 포함한다:



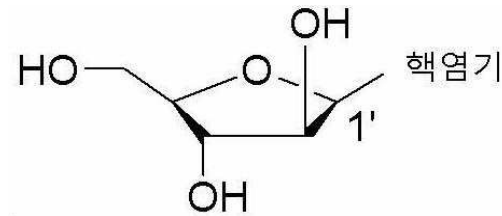
[0094]

[0095] 일부 구현예에서, 리보스 고리계는 다음의 구조를 갖는 선택적으로 치환된 리코뉴클레오시드의 일부를 포함한다:



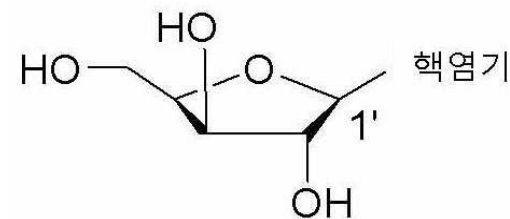
[0096]

[0097] 일부 구현예에서, 리보스 고리계는 다음의 구조를 갖는 선택적으로 치환된 아라비노뉴클레오시드의 일부를 포함한다:



[0098]

[0099] 일부 구현예에서, 리보스 고리계는 다음의 구조를 갖는 선택적으로 치환된 자일로뉴클레오시드의 일부를 포함한다:



[0100]

[0101] 일부 구현예에서, 리보뉴클레오시드, 아라비노뉴클레오시드, 자일로뉴클레오시드 또는 리코뉴클레오시드에서 핵염기는 위치 1번에서 리보스/자일로스 고리에 공유 결합된 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민 또는 우라실이다.

[0102] 본원에 사용된 바, 용어 "자가-희생"은 화합물 또는 컨쥬게이트의 2개 기 사이에 안정한 결합 형성을 제공하지만, 활성화 (예로, 친핵성 공격) 동안 불안정하게 되어 모이어티 또는 잔기의 신속한 절단 및 2개 기의 분리를 유도하는 모이어티 또는 잔기를 말한다. 자가-희생기의 화학은 예를 들면 Alouane, A. et al., "Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications", *Angew. Chem.*

Int. Ed., 2015, 54: 7492-7509; 및 Kolakowski, R. V. et al., "The methylene alkoxy carbamate self-immolative unit: Utilization of the targeted delivery of alcohol-containing payloads with antibody-drug conjugate", Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55: 7948-7951에 기술되어 있다.

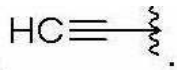
[0103] 본원에 사용된 바, 용어 "선택적으로 치환된"은 단 지정된 원자의 정상 원자가가 과다하지 않고, 치환이 안정한 화합물을 생성하면, 지정된 원자, 보통 탄소, 산소 또는 질소 상의 하나 이상의 수소가 지정된 치환기로 대체될 수 있는 기 (예로, 알킬기, 시클로알킬기, 알킬렌기, 아릴기 및 헤테로아릴기 등)을 말한다. 치환기가 케토 또는 옥소 (즉, =O)일 때, 원자 상의 2개 수소는 대체된다. 하나 이상의 치환기는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴, 할로, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, N₃, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, S(O)₂R^a 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택될 수 있고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐로부터 선택된다.

[0104] 일부 구현예에서, 하나 이상의 선택적 치환기는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, OH, NO₂, CN 및 아세틸로부터 선택된다.

[0105] 일부 구현예에서, 선택적 치환기는 SH이다.

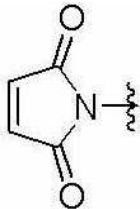
[0106] 일부 구현예에서, 선택적 치환기는 아자이드 (N₃)이다.

[0107] 일부 구현예에서, 선택적 치환기는 하기 화학식의 기이다:



[0108]

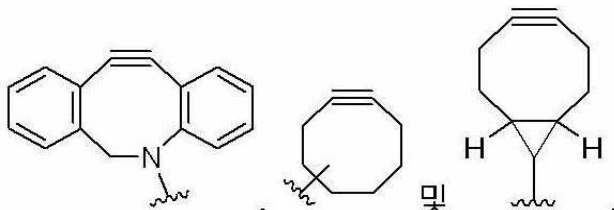
[0109] 일부 구현예에서, 선택적 치환기는 하기 화학식의 말레이미드이다:



[0110]

[0111] 일부 구현예에서, 선택적 치환기는 시클로옥틴, 예컨대 디벤조시클로옥틴 (DBCO), 디플루오로벤조시클로옥틴 (DIFBO), 이아릴아자시클로옥틴온 (BARAC), 디벤조시클로옥틴 (DIBO), 이중불화된 시클로옥틴 (DIFO), 단일불화된 시클로옥틴 (MOFO), 디메톡시아자시클로옥틴 (DIMAC) 또는 아릴이 적은 옥틴 (ALO)이고, 각각이 본원에 기술된 1개, 2개, 3개 4개 또는 5개의 선택적 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0112] 일부 구현예에서, 선택적 치환기는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 시클로옥틴이다:



[0113]

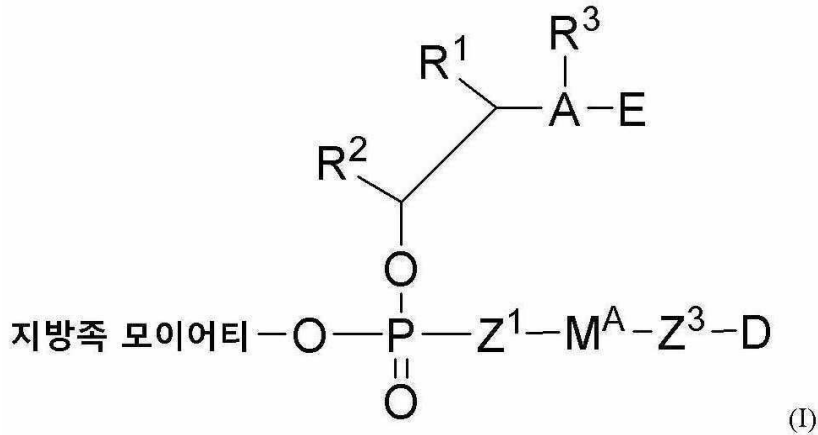
[0114] 본원에 사용된 바, 용어 "약"은 실험적 오차로 인한 변화를 설명하려고 의미한다. 본원에 사용된 바, 단수 형태 "a," "an," 및 "the"는 달리 문맥 상 명백하게 진술하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.

[0115] 화합물

[0116] 화학식 (I)의 화합물

[0117] 일반적인 양태에서, 본 출원은

[0118] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0119]

[0120] 여기서, 지방족 모이어티는 중합체, R^P 및 중합체 $\text{---}L\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ 및 중합체 $\text{---}L\text{---}(\text{CH}_2\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{O})_p\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ 로부터 선택된 기로부터 선택되고;

[0121] R^P 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬 $\text{---}O\text{---}(\text{CH}_2\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{O})_p\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ 및 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0122] L은 연결기이고;

[0123] m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0124] D는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔기를 포함하고;

[0125] Z^1 는 O, S 및 $N(R^N)$ 로부터 선택되고;

[0126] Z^3 는 O 및 $N(R^N)$ 로부터 선택되거나, Z^3 는 부재하고;

[0127] A는 O 또는 N이고, 여기서 A가 O일 때 R^3 는 부재하고;

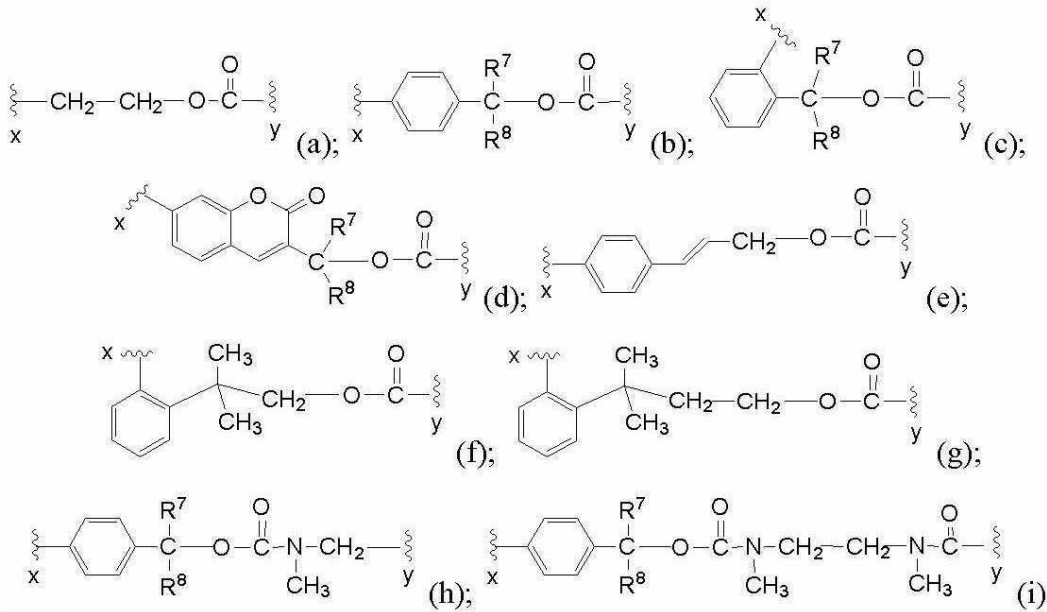
[0128] R^N 는 H 및 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0129] R^3 는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나,

[0130] R^3 및 R^1 이 A 및 R^1 이 부착된 탄소 원자와 다함께 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하거나;

[0131] R^3 및 R^2 는 A, R^1 이 부착된 탄소 원자 및 R^2 가 부착된 탄소 원자와 다함께 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하고;

[0132] M^A 는 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-회생기이고,



[0133]

[0134] 여기서 x 는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y 는 Z^3 에 대한 부착점을 표시하고;

[0135] R^1 및 R^2 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0136] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성하거나;

[0137] R^1 및 R^2 는 다함께 연결되어 리보스 고리계를 형성하고;

[0138] R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0139] E는 절단가능한 모이어티이다.

[0140] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^p , L, m, p, D, Z^1 , Z^3 , A, R^N , M^A , R^1 , R^2 , R^7 , R^8 및 E는 화학식 (I)의 화합물에 대해 본원에 기술된 바와 같고, R^3 은 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나,

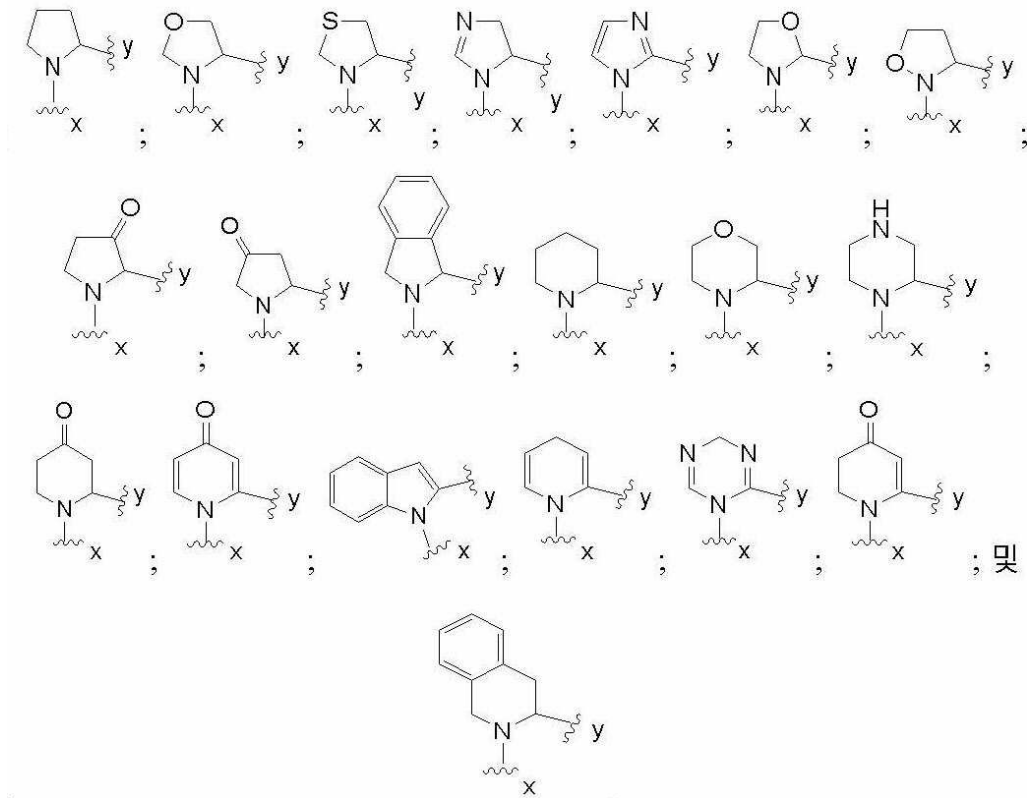
[0141] R^3 및 R^1 이 A 및 R^1 이 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하거나;

[0142] R^3 및 R^2 는 A, R^1 이 부착된 탄소 원자 및 R^2 가 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성한다.

[0143] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, A는 N이다. 다른 구현예에서, A는 O이다.

[0144] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, A는 NR^3 이다.

[0145] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, A가 NR^3 일 때, R^3 및 R^1 이 A 및 R^1 이 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성한다. 이들 구현예의 일부 양태에서, 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

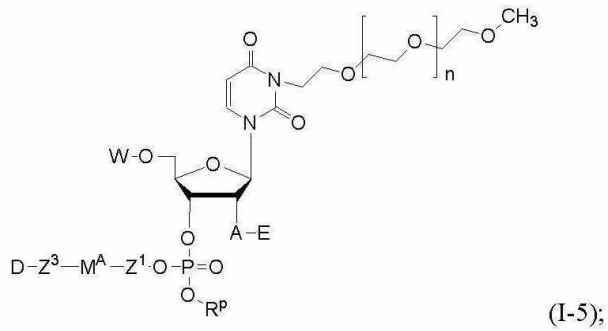
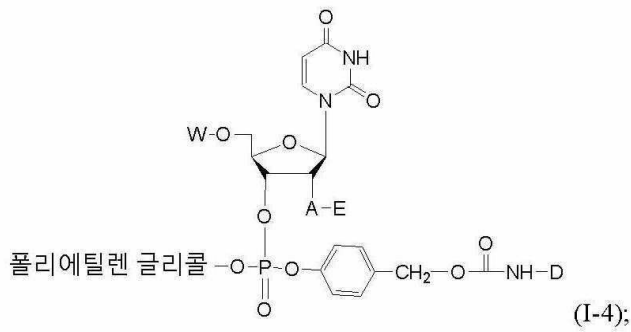
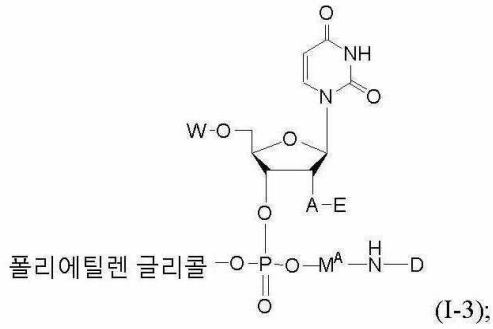
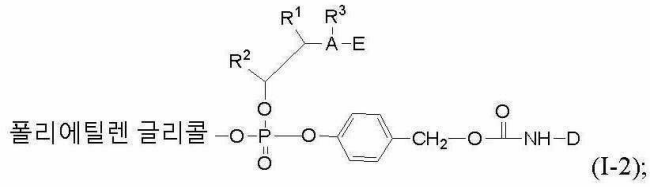
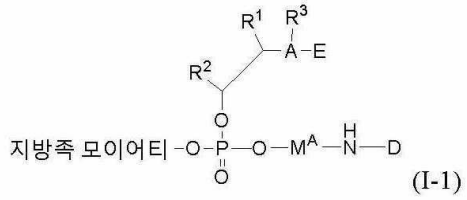


[0146]

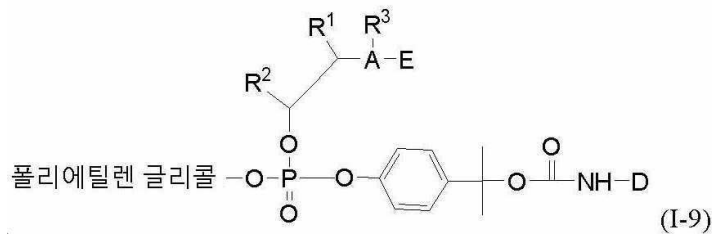
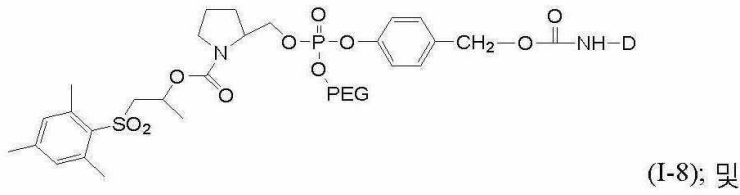
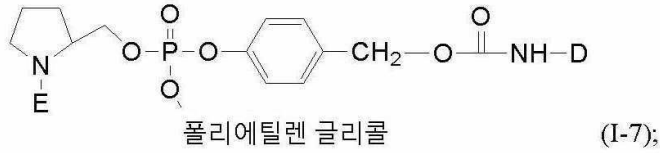
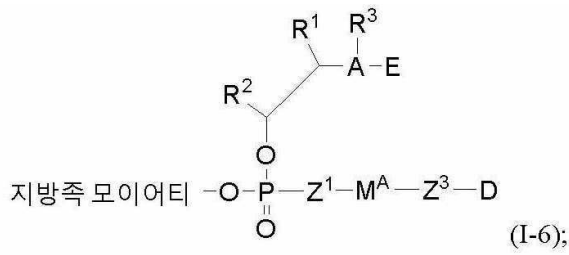
[0147] 여기서 x는 E에 대한 부착점을 표시하고, y는 R¹이 부착되는 탄소에 대한 부착점을 표시한다.

[0148] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, A가 NR³일 때, R³ 및 R²는 A, R¹이 부착된 탄소 원자 및 R²가 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성한다.

[0149] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음의 화학식 중 어느 하나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0150]

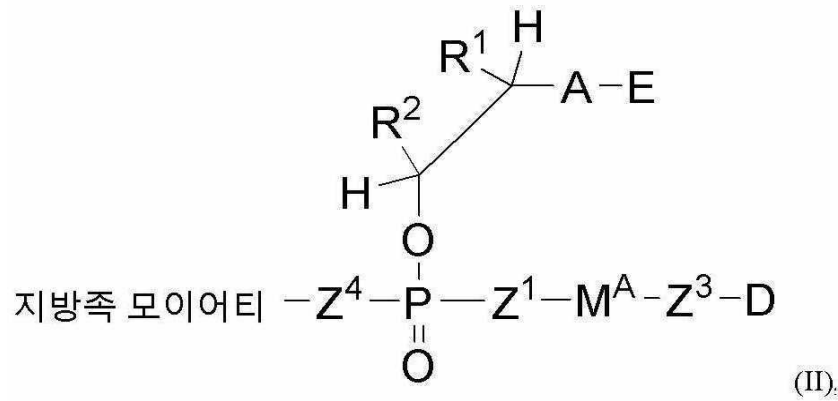


[0151]

[0152] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 본원에 기술된 화학식 (II)의 화합물 중 어느 하나이다.

[0153] 화학식 (II)의 화합물

[0154] 일반적인 양태에서, 본 출원은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0155]

[0156] 여기서, 지방족 모이어티는 중합체, R^P 및 중합체-L-(CH₂)_m- 및 중합체-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-로부터 선택되는 기로부터 선택되고;

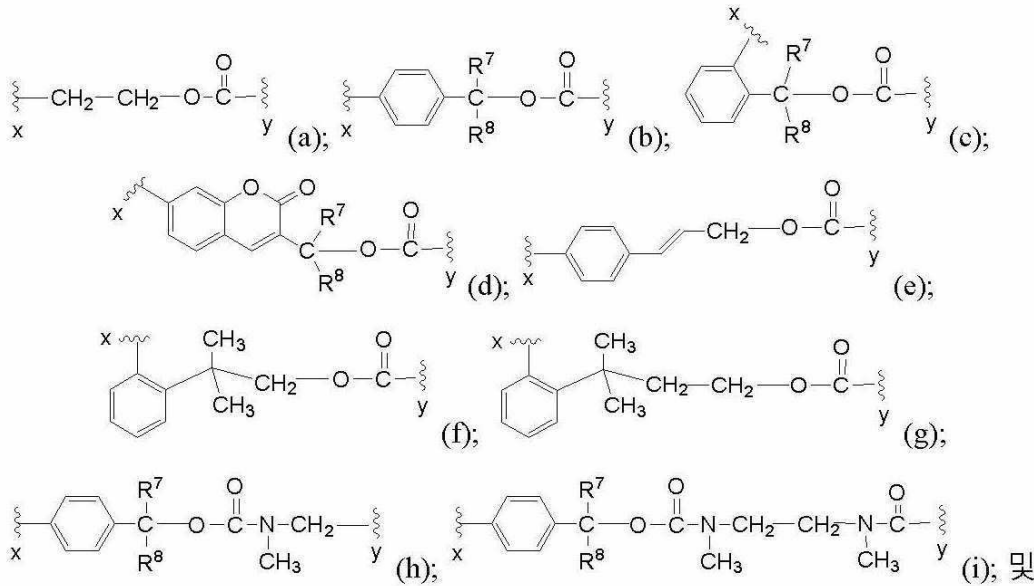
[0157] R^P는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₃ 알킬-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m- 및 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0158] L은 연결기이고;

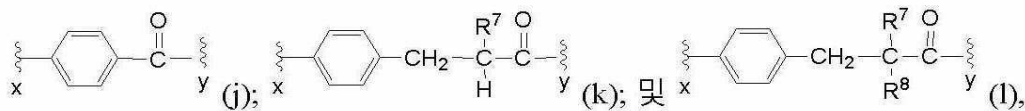
[0159] m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0160] D는 생물학적 활성을 갖는 약물의 잔기를 포함하고;

- [0161] Z^1 는 O, S 및 $N(R^N)$ 로부터 선택되고;
- [0162] Z^3 는 O 및 $N(R^N)$ 로부터 선택되거나, Z^3 는 부재하고;
- [0163] Z^4 는 O 및 S로부터 선택되고;
- [0164] A는 O 및 $N(R^N)$ 로부터 선택되고;
- [0165] R^N 는 H 및 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;
- [0166] M^A 는 (a) 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-회생기



- [0167] (b) 화학식 (j) 내지 (l) 중 어느 하나로부터 선택된 안정한 디라디칼

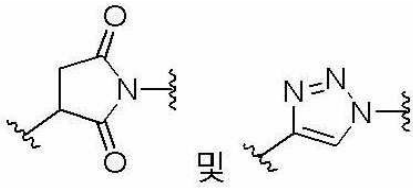



- [0169] 로부터 선택되는 디라디칼이고,
- [0170] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시하고;
- [0171] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0172] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성하거나;
- [0173] R^1 및 R^2 는 다함께 연결되어 리보스 고리계를 형성하고;
- [0174] R^7 및 R^8 는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬, 아미노, (C_{1-6} 알킬)아미노, 디-(C_{1-6} 알킬)아미노, 아실아미노 및 보호된 아미노기로부터 선택되고;
- [0175] E는 절단가능한 모이어티이다.

[0177] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 지방족 모이어티는 중합체, R^P 및 화학식 중합체-L-(CH₂)_m-의 기로부터 선택되고; R^P 는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택되고; m은 1 내지 10의 정수이다.

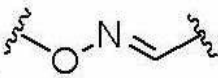
[0178] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, D는 본원에 기술된 GLP 폴리펩티드 또는 이들의 유사체 중 어느 하나의 잔기를 포함한다 (예로, D는 리라글루티드의 잔기를 포함함). 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, D는 본원에 기술된 GLP-1 폴리펩티드 또는 이들의 유사체 중 어느 하나의 잔기를 포함한다 (예로, D는 리라글루티드의 잔기임).


[0179] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 지방족 모이어티는 화학식 중합체-L-(CH₂)_m-의 기이다. 이들 구현예의 일부 양태에서, L은 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로아릴렌을 포함하는 연결기이다. 예를 들면, L은 숙신이미드 또는 트리아졸을 포함하는 연결기이다. 일부 구현예에서, L은 다음의 화학식 중 어느 하나의 연결기이고,



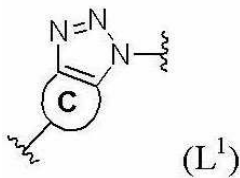
[0180] 여기서 는 중합체 또는 CH₂ 기에 대한 연결기의 부착점을 표시한다.


[0182] 일부 구현예에서, 연결기 L은 하기 화학식의 연결기이고,



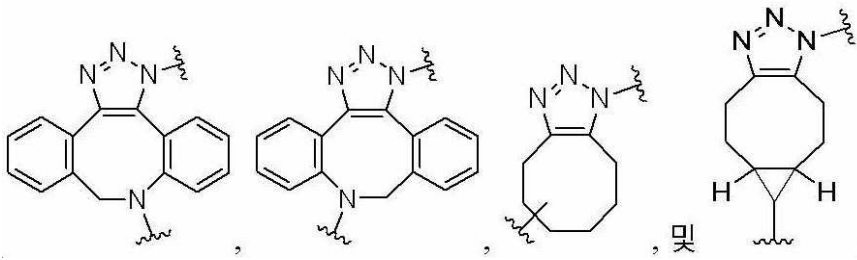
[0184] 여기서 는 중합체 또는 CH₂ 기에 대한 연결기의 부착점을 표시한다.

[0185] 일부 구현예에서, L은 하기 화학식 (L¹)의 기를 포함하고,



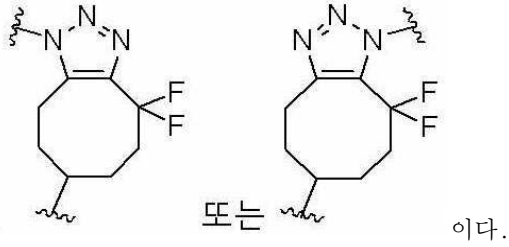
[0187] 여기서 고리 C는 선택적으로 치환된 C₈₋₁₆ 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₈₋₁₆ 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 8- 내지 16-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 는 중합체 또는 CH₂ 기에 대한 연결기의 부착점을 표시한다. 이들 구현예의 일부 양태에서, C₈₋₁₆ 시클로알킬은 1개 또는 2개의 벤젠 고리와 선택적으로 융합된 시클로옥테닐이다. 이들 구현예의 일부 양태에서, C₈₋₁₆ 시클로알킬은 할로젠, OH, C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 시클로옥테닐이다. 예를 들면, 시클로옥테닐은 1개 또는 2개의 플루오로 또는 1개 또는 2개의 메톡시기로 치환될 수 있다.

[0188] 일부 구현예에서, 화학식 (L¹)의 기는 다음의 화학식 중 어느 하나로부터 선택된다:



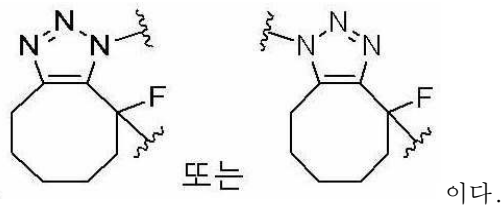
[0189]

[0190] 일부 구현예에서, 화학식 (L¹)의 기는



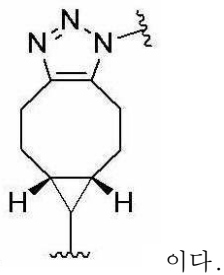
[0191]

[0192] 일부 구현예에서, 화학식 (L¹)의 기는



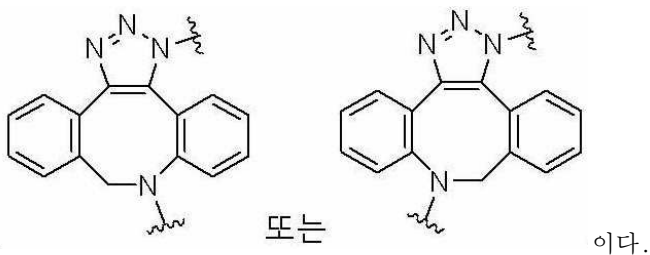
[0193]

[0194] 일부 구현예에서, 화학식 (L¹)의 기는



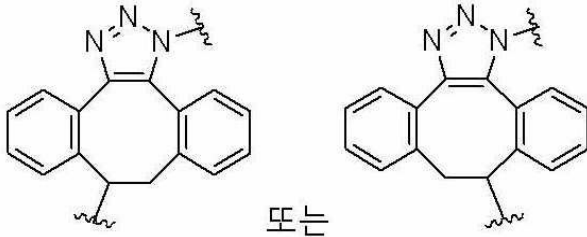
[0195]

[0196] 일부 구현예에서, 화학식 (L¹)의 기는



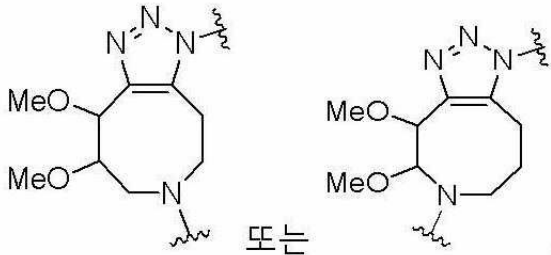
[0197]

[0198] 일부 구현예에서, 화학식 (L¹)의 기는



[0199] 일부 구현예에서, 또는 이다.

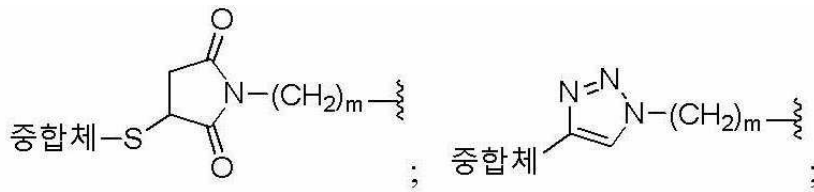
[0200] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 기는



[0201] 일부 구현예에서, 또는 이다.

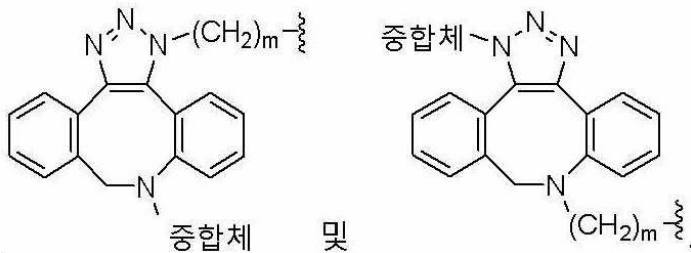
[0202] 일부 구현예에서, m은 1 내지 6의 정수이다. 예를 들면, m은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 4의 정수이다.

[0203] 일부 구현예에서, 지방족 모이어티는 다음의 화학식 중 어느 하나이다:



[0204] 일부 구현예에서, 또는

[0205] 일부 구현예에서, 지방족 모이어티는 다음의 화학식 중 어느 하나이다:



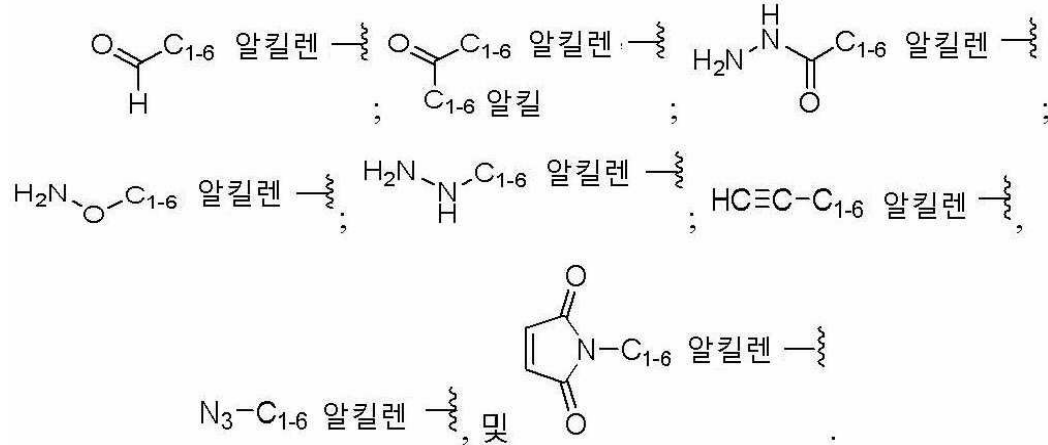
[0206] 일부 구현예에서, 또는

[0207] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 지방족 모이어티는 중합체 (예로, 본원에 기술된 중합체 중 어느 하나)이다. 지방족 모이어티에서 중합체는 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화된 폴리올), 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(α -히드록실산), 폴리(비닐 알코올), 폴리옥사졸린 또는 이들의 공중합체로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 지방족 모이어티에서 중합체는 폴리에틸렌 글리콜이다. 예를 들면, 지방족 모이어티는 선형의 폴리에틸렌 글리콜 또는 분지형의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

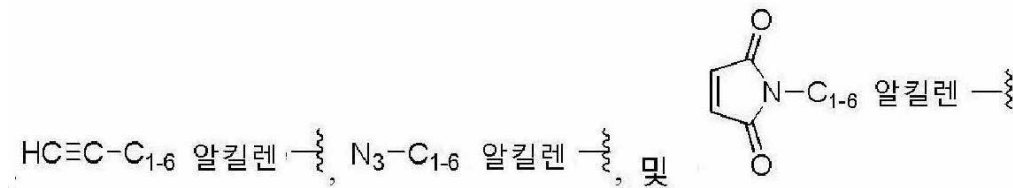
[0208] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 지방족 모이어티는 R^p이다. 일부 구현예에서, R^p는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬이다. 예를 들면, R^p는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 시아노알킬 및

C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택된다. 지방족 모이어티가 R^P일 때, 지방족 모이어티는 C₁₋₆ 알킬 (예로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 터르-부틸, 아밀 또는 헥실)일 수 있다. 예를 들면, 지방족 모이어티는 시아노에틸일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방족 모이어티는 2-시아노에틸일 수 있다. 다른 구현예에서, 지방족 모이어티는 C₃₋₇ 시클로알킬 (예로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실)이다. 일부 구현예에서, R^P는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R^P는 시아노에틸이다.

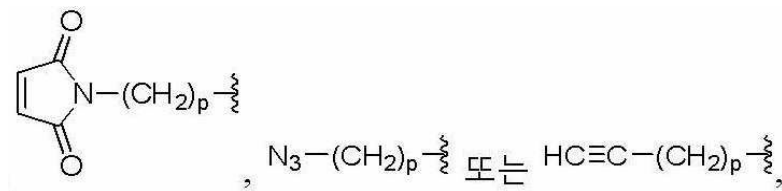
[0209] 일부 구현예에서, R^P는 다음의 화학식 중 어느 하나의 기로부터 선택된다:



[0210] 일부 구현예에서, R^P는 다음의 화학식 중 어느 하나의 기로부터 선택된다:

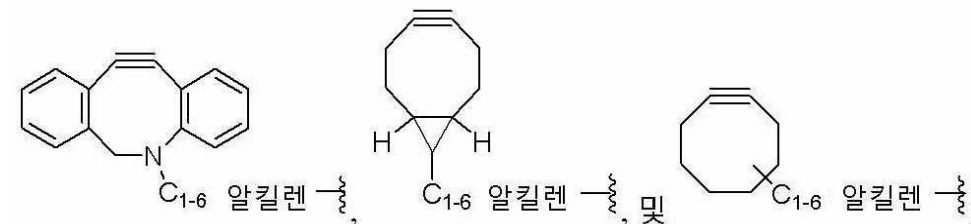


[0212] 일부 구현예에서, R^P는 하기 화학식의 치환된 C₁₋₆ 알킬이고,



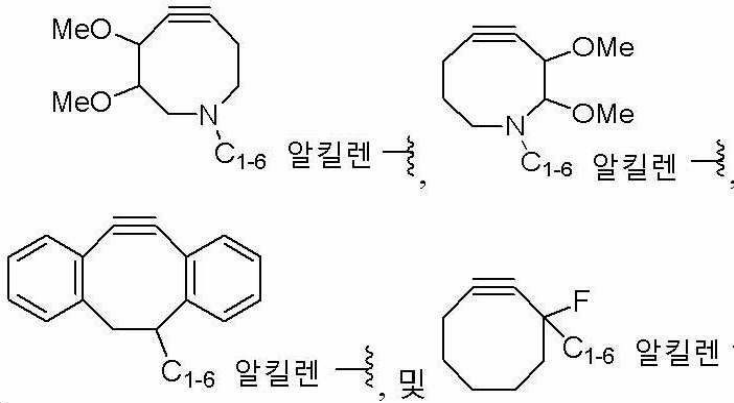
[0214] 여기서 p는 1 내지 6의 정수이다. 예를 들면, p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 구현예에서, p는 1 내지 4의 정수이다.

[0215] 일부 구현예에서, R^P는 다음의 화학식 중 어느 하나로 부터 선택된다:



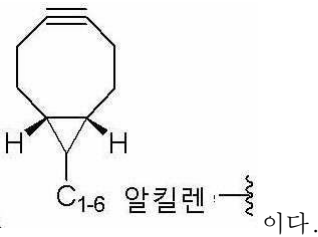
[0216]

[0217] 일부 구현예에서, R^P 는 다음의 화학식 중 어느 하나로부터 선택된다:



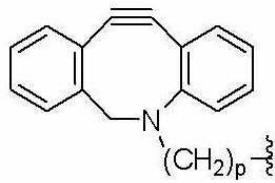
[0218]

[0219] 일부 구현예에서, R^P 는



[0220]

[0221] 일부 구현예에서, R^P 는



[0222]

[0223] 이고, p는 1 내지 6의 정수이다.

[0224] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 0, S 및 $N(R^N)$ 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Z^1 은 0이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 NH이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 $N(C_{1-6}$ 알킬)이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 S이다.

[0225] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^3 은 0 및 $N(R^N)$ 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Z^3 은 부재한다. 일부 구현예에서, Z^3 은 0이다. 일부 구현예에서, Z^3 은 NH이다. 일부 구현예에서, Z^3 은 $N(C_{1-6}$ 알킬)이다.

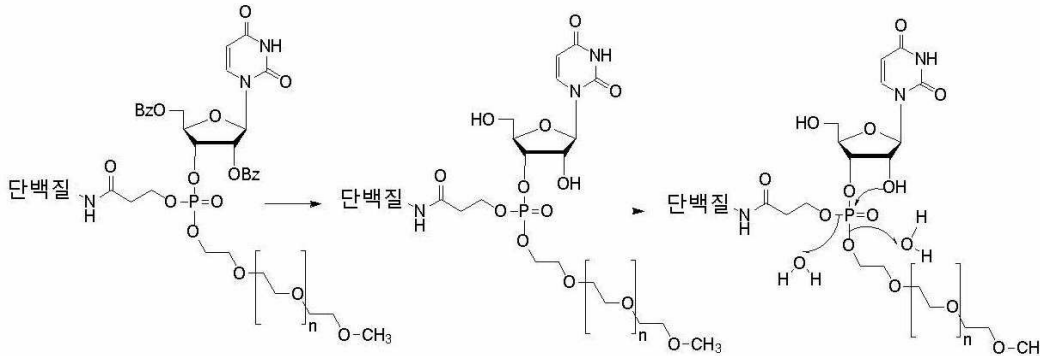
[0226] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 0이고, Z^3 은 NH이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 NH이고, Z^3 은 0이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 0이고, Z^3 은 부재한다. 일부 구현예에서, Z^1 은 0이고, Z^3 은 0이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 NH이고, Z^3 은 NH이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 NH이고, Z^3 은 부재한다. 일부 구현예에서, Z^1 은 S이고, Z^3 은 0이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 S이고, Z^3 은 NH이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 S이고, Z^3 은 부재한다.

[0227] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, Z^4 는 0이다. 화학식 (I)의 다른 구현예에서, Z^4 는 S이다.

[0228] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, M^A 는 단독으로 또는 Z^1 과 함께, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에서 인 원자 상에 친핵성 공격 동안, M^A 는 (Z^3 -D와 함께) 분원에 기술된 지방족 모이어티 중 어느 하나보다 더

양호한 이탈기를 만드는 것을 특징으로 하는 디라디칼이다. 예를 들면, 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 리보스 단위의 2' 히드록실기에 의한 인 원자 상에 친핵성 공격 동안, 2-히드록시 프로피오네이트 및 폴리에틸렌 글리콜 단편 둘 다는 동등하게 양호한 이탈기를 만들고, 친핵성 치환 반응은 비-선택적이다.

반응식 2



[0229]

[0230]

대조적으로, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, $-Z^1-M^A-$ 단편을 포함하는 기는 지방족 모이어티 (예로, 폴리에틸렌 글리콜)보다 양호한 이탈기이므로, 반응식 2와 비교하여 유사한 조건 하에서 리보스 단위의 2' 히드록실기에 의한 인 원자 상에 친핵성 공격 동안, 폴리에틸렌 글리콜 단편은 인 원자에 대한 공유 결합이 유지되는 반면, $-Z^1-M^A-$ 단편을 포함하는 기는 선택적으로 절단된다.

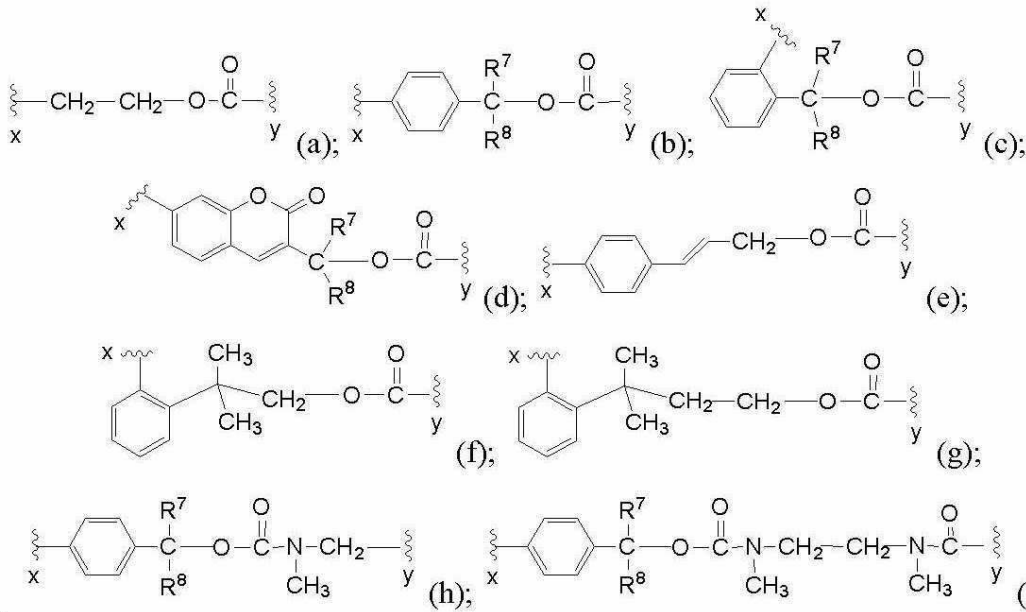
[0231]

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, M^A 는 단독으로 또는 Z^1 과 함께, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에서 인 원자 상에 친핵성 공격 동안, M^A 는 (Z^3-D 와 함께) 폴리에틸렌 글리콜보다 더 양호한 이탈기를 만드는 것을 특징으로 하는 디라디칼이다. 화학식 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 로 나타내는 $Z^1-M^A-Z^3-D$ 모이어티의 컨쥬게이트산은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물에 컨쥬게이션된 지방족 모이어티의 컨쥬게이트산보다 낮은 pKa 값을 갖는다. 일부 구현예에서, $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 기는 폴리에틸렌 글리콜 또는 알코올보다 낮은 pKa 값을 갖는다. 이들 구현예의 일부 양태에서, Z^1 은 산소이고, M^A 는 방향족 모이어티를 포함한다 (예로, M^A 는 페닐렌을 포함함). 일부 구현예에서, Z^1 은 질소이고, M^A 는 방향족 모이어티를 포함하고 (예로, M^A 는 페닐렌을 포함함), 화학식 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 의 화합물의 컨쥬게이션된 염기는 M^A 의 방향족 고리 내로 Z^1 의 질소 원자 상의 남은 전자 쌍의 탈락로 인해 본원에 기술된 지방족 모이어티 중 어느 하나보다 더 양호한 이탈기이다.

[0232]

일부 구현예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 단일한 희생 작용성을 포함한다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, M^A 는 자가-희생기이다. 일부 구현예에서, M^A 는 예를 들면 Alouane, A. et al., "Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54: 7492-7509에 기술된 자가-희생기 중 어느 하나이다. 다른 구현예에서, M^A 는 예를 들면 Kolakowski, R. et al., "The Methylene Alkoxy Carbamate Self-immolative Unit: Utilization for the Targeted Delivery of Alcohol-Containing Payloads with Antibody-Drug Conjugate", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55 (28): 7948-7951에 기술된 자가-희생기 중 어느 하나이다.

[0233] 일부 구현예에서, M^A 는 하기 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-희생기이고,



[0234]

[0235] 여기서 x 는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y 는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

[0236] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 자가-희생기는 $P-Z^1$ 결합의 절단이 연쇄 분해 반응 (예로, 본원에 기술된 바와 같은 가수분해 연쇄반응)을 생성하여, 궁극적으로

[0237] (i) Z^3 가 존재할 때 화합물 HZ^3-D 의 컨쥬게이트 염기의 방출; 또는

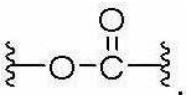
[0238] (ii) Z^3 가 부재할 때 화합물 $HO-(C=O)-D$ 의 컨쥬게이트 염기의 방출;

[0239] 을 유도하는 것을 특징으로 한다.

[0240] 일부 구현예에서, 화학식 HZ^3-D 의 화합물의 컨쥬게이트 염기는 화학식 Z^3-D 의 모이어티이다. 일부 구현예에서, 화학식 $HO-(C=O)-D$ 의 화합물의 컨쥬게이트 염기는 화학식 $O-(C=O)-D$ 의 모이어티이다.

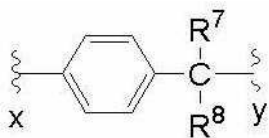
[0241] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^3 는 존재하고 (예로, Z^3 는 O 또는 NH임), M^A 는 자가-희생기이다. 일부 구현예에서, 자가-희생기는 $P-Z^1$ 결합의 절단이 연쇄 분해 반응을 생성하고, 궁극적으로 화합물 HZ^3-D 의 컨쥬게이트 염기의 방출을 유도하는 것을 특징으로 한다.

[0242] 이들 구현예의 일부 양태에서, $P-Z^1$ 결합의 절단은 $Z^1 = M^A$, CO_2 및 화합물 HZ^3-D 의 컨쥬게이트 염기의 형성을 유도하고, 여기서 M^A 는 하기 화학식의 모이어티가 결합된 자가-희생기 (예로, 화학식 (a) 내지 (g) 중 어느 하나의 자가-희생기)의 단편이다:



[0243]

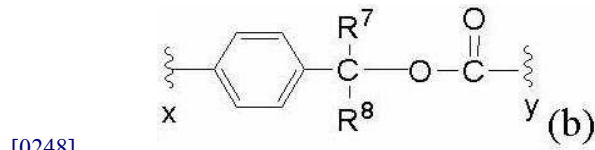
[0244] 일 예에서, M^A 는 화학식 (b)의 자가-희생기이고, M^A 는 하기 화학식의 단편이고,



[0245]

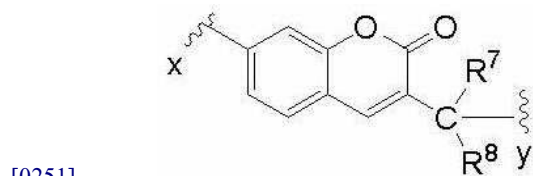
[0246] 여기서 x는 Z¹에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z³에 대한 부착점을 표시한다.

[0247] 일 예에서, M^A는 화학식 (b)의 자가-희생기이고, M^{A'}는 화학식의 단편이고,



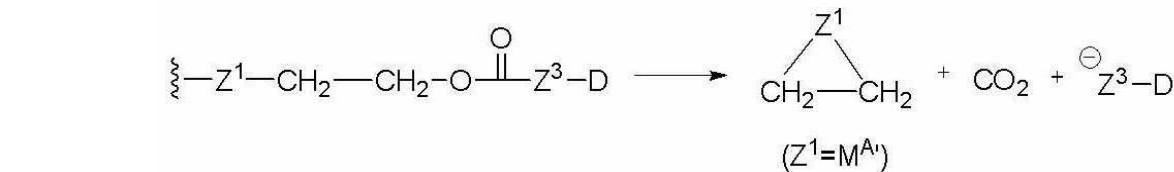
[0249] 여기서 x는 Z¹에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z³에 대한 부착점을 표시한다.

[0250] 일 예에서, M^A는 화학식 (d)의 자가-희생기이고, M^{A'}는 하기 화학식의 단편이고,

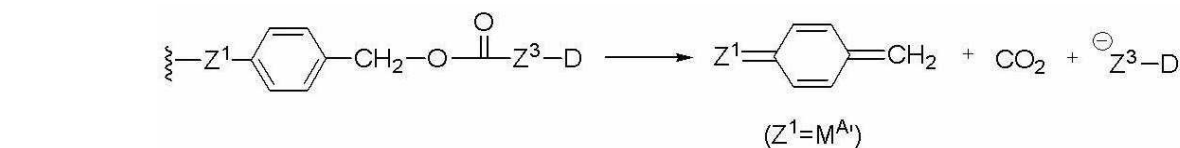


[0252] 여기서 x는 Z¹에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z³에 대한 부착점을 표시한다.

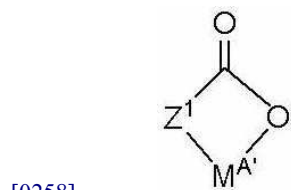
[0253] 일부 구현예에서, 화합물 Z¹ = M^{A'}에서, Z¹ 및 M^{A'} 사이의 두 번째 결합은 Z¹ 및 M^{A'} 기의 원자 중 어느 하나를 연결한다. 예를 들면, M^A가 화학식 (a)의 자가-희생기일 때, Z¹ 및 M^{A'} 사이의 두 번째 결합은 분해 반응 이전에 Z¹ 및 Z¹에 대해 β 위치에 있는 화학식 (a)의 탄소 원자를 연결한다:



[0255] 화합물 Z¹ = M^{A'}의 또 다른 예에서, M^A가 화학식 (b-1)의 자가-희생기일 때, Z¹ 및 M^{A'} 사이의 두 번째 결합은 Z¹ 그리고 Z¹이 부착된 M^{A'}의 탄소 원자를 연결하고, M^{A'}의 잔여 결합은 탈락된다:



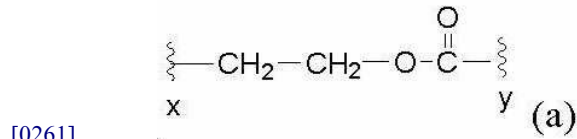
[0257] 상기 구현예의 다른 양태에서, P-Z¹ 결합의 절단은 화합물 HZ³-D 및 하기 화학식의 컨쥬게이트 염의 형성을 유도한다:



[0259] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z³는 부재하고, M^A는 자가-희생기이다. 일부 구현예에서, 자가-희생기는 P-Z¹ 결합의 절단이 연쇄 분해 반응을 생성하고, 궁극적으로 화합물 HO-(C=O)-D의 컨쥬게이트 염기의 방출을 유도하는 것을 특징으로 한다. 이들 구현예의 일부 양태에서, P-Z¹ 결합의 절단은 Z¹ = M^{A'} (본원에

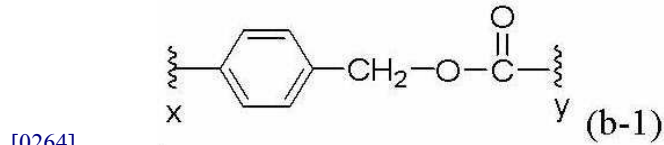
기술된 바와 같음) 및 화합물 HO-(C=O)-D의 컨쥬게이트 염기의 형성을 유도한다.

[0260] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 S이고, M^A 는 화학식 (a)의 자가-회생기이고,



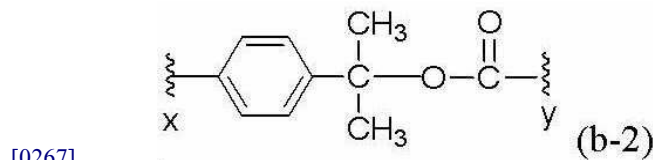
[0262] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

[0263] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 화학식 (b)의 자가-회생기는 화학식 (b-1)을 갖고,



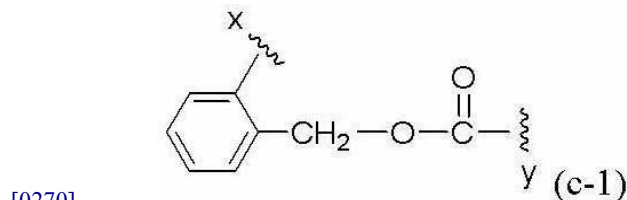
[0265] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

[0266] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 화학식 (b)의 자가-회생기는 화학식 (b-2)을 갖고,



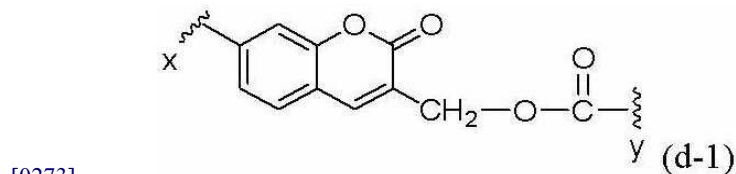
[0268] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

[0269] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 화학식 (c)의 자가-회생기는 화학식 (c-1)을 갖고,



[0271] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

[0272] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 화학식 (d)의 자가-회생기는 화학식 (d-1)을 갖고,



[0274] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

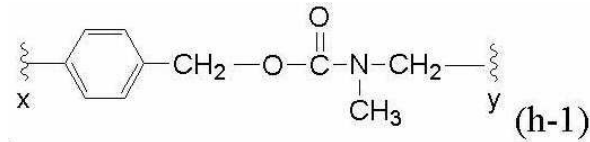
[0275] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 O 또는 NH이고, M^A 는 화학식 (b) 내지 (i) 중 어느 하나의 자가-회생기이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 O 또는 NH이고, Z^3 은 부재하고, M^A 는 화학식 (b) 내지 (i) 중 어느 하나의 자가-회생기이다.

[0276] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 O 또는 NH이고, Z^3 은 부재하고, M^A 는 화학식 (b)의 자가-

회생기이고, 여기서 R^7 및 R^8 은 각각 C_{1-6} 알킬 또는 화학식 (b-2)이다.

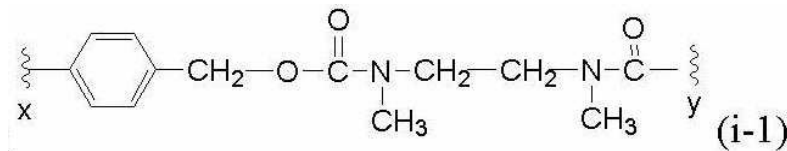
[0277] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 0이고, Z^3 은 NH이거나 부재하고, M^A 는 화학식 (b)의 자가-회생기이고, 여기서 R^7 및 R^8 은 각각 H 또는 화학식 (b-1)이다.

[0278] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 0이고, Z^3 은 0이고, M^A 는 화학식 (h-1)의 자가-회생기이고,



[0279] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

[0281] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 0이고, Z^3 은 0이고, M^A 는 화학식 (i-1)의 자가-회생기이고,

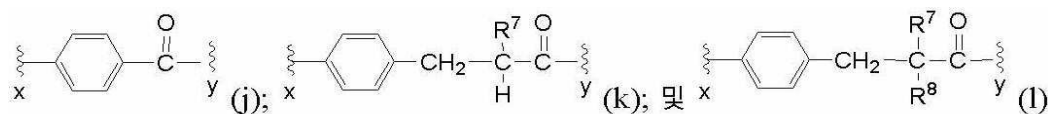


[0282] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

[0284] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, Z^1 은 NH이고, Z^3 은 0이고, M^A 는 화학식 (h-1)의 자가-회생기이다. 일부 구현예에서, Z^1 은 NH이고, Z^3 은 0이고, M^A 는 화학식 (i-1)의 자가-회생기이다.

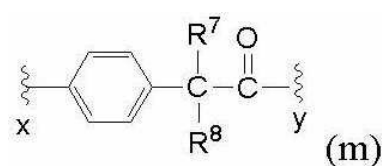
[0285] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, M^A 는 안정한 디라디칼이다. 예를 들면, 안정한 디라디칼은 자가-회생기가 아니다 (예로, 화학식 (I)에서 인 원자 상에 친핵성 공격 동안, 안정한 디라디칼은 Z^1-M^A 결합 또는 M^A-Z^3 결합의 절단을 유도하지 않음). 일부 구현예에서, 안정한 디라디칼은 P- Z^1 결합의 절단이 화학식 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 의 화합물의 컨쥬게이트 염기를 생성하지 않고, 이는 안정하여 분해 반응을 거치지 않는 것을 특징으로 한다.

[0286] 일부 구현예에서, M^A 는 화학식 (j) 내지 (l) 중 어느 하나를 갖는 안정한 디라디칼이고,



[0287] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다. 이들 구현예의 일부 양태에서, Z^1 및 Z^3 은 독립적으로 0 또는 NH이다 (예로, Z^1 은 0이고, Z^3 은 NH임). 일부 구현예에서, M^A 가 화학식 (j)의 안정한 디라디칼일 때, Z^1 은 0이다. 일부 구현예에서, M^A 가 화학식 (j)의 안정한 디라디칼일 때, Z^1 은 NH이다.

[0289] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, M^A 는 화학식 (m)을 갖는 안정한 디라디칼이고,



[0290] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다. 이들 구현예의 일부 양태에서, Z^1

및 Z^3 은 독립적으로 O 또는 NH이다 (예로, Z^1 은 O이고, Z^3 은 NH임). 일부 구현예에서, M^A 가 화학식 (m)의 안정한 디라디칼일 때, Z^1 은 O이고, R^7 및 R^8 은 각각 수소이다.

[0292] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 아미노, (C_{1-6} 알킬)아미노, 디-(C_{1-6} 알킬)아미노, 아실아미노 및 보호된 아미노기로부터 선택된다 (예로, 아미노기의 보호기는 예를 들면 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 제 3판, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999에 기술된 아미노-보호기 중 어느 하나로부터 선택될 수 있음). 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 메틸, 아미노 및 아실아미노로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 각각 H 이다.

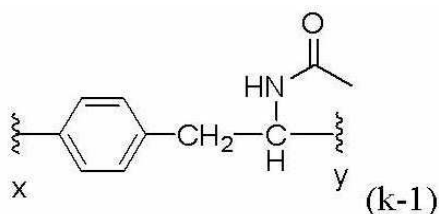
[0293] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 아미노, 아실아미노 및 보호된 아미노기로부터 선택되고, R^8 은 H이다. 일부 구현예에서, R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 아미노, 아실아미노 및 보호된 아미노기로부터 선택되고, R^7 은 H이다.

[0294] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^8 은 H이고, R^7 은 C_{1-6} 알킬 (예로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 터르-부틸)이다. 일부 구현예에서, R^7 은 H이고, R^8 은 C_{1-6} 알킬 (예로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 터르-부틸)이다. 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 둘 다 H이다. 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 둘 다 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 예에서, R^7 및 R^8 은 둘 다 메틸이다. 또 다른 예에서, R^7 은 메틸이고, R^8 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 둘 다 C_{3-7} 시클로알킬 (예로, 시클로프로필 또는 시클로부틸)이다.

[0295] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^7 및 R^8 은 서로 독립적으로 H 또는 아실아미노 (예로, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노 또는 부틸아미노)이다. 일부 구현예에서, R^7 은 아미노 또는 아세틸아미노이다. 일부 구현예에서, R^8 은 아미노 또는 아세틸아미노이다. 일부 구현예에서, R^7 은 아세틸아미노이고, R^8 은 H이다. 일부 구현예에서, R^7 은 H이다. 일부 구현예에서, R^8 은 H이다.

[0296] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, M^A 는 화학식 (b), (c) 또는 (d)의 자가-회생기이고, R^7 및 R^8 은 둘 다 C_{1-6} 알킬 (예로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 터르-부틸)이다. 일부 구현예에서, M^A 는 화학식 (k) 또는 화학식 (1)의 안정한 디라디칼이고, R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 또는 아실아미노 (예로, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노 또는 부틸아미노)이다.

[0297] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, 화학식 (k)의 안정한 디라디칼은 화학식 (k-1)을 갖고,



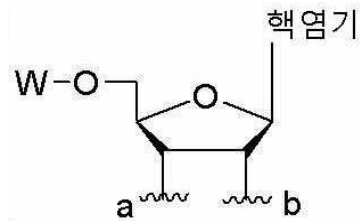
[0298] 여기서 x는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z^3 에 대한 부착점을 표시한다.

[0300] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

일부 구현예에서, R^1 및 R^2 은 각각 수소이다. 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 은 다함께 화학 결합을 형성한다 (즉, 탄소-탄소 이중 결합이 R^1 이 부착된 탄소 원자 및 R^2 가 부착된 탄소 원자 사이에 형성됨).

[0301] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어, 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 다함께 C_{3-7} 시클로알킬 고리 (예로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실)을 형성한다. 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 다함께 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리 (예로, 피롤리딘, 피페리딘, 테트라히드로퓨란 및 테트라히드로피란)을 형성한다.

[0302] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어, 리보스 고리계 (예로, 각각이 본원에 기술된 바와 같이 치환된 아데닌, 구아닌, 5-메틸우리딘, 우리딘, 5-메틸시토신, 이노신, 크산토신 및 와이부토신)를 형성한다. 일부 구현예에서, 리보뉴클레오시드는 우리딘이다. 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 다함께 하기 화학식의 리보스 고리계를 형성하고,



[0303] 여기서 a는 O에 대한 부착점을 표시하고, b는 A에 대한 부착점을 표시하거나, a는 A에 대한 부착점을 표시하고, b는 O에 대한 부착점을 표시하고, W는 H, 아실기 및 보호기 (예로, 아실이 아닌 보호기)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 임의의 이론에 구애받지 않지만, 리소푸라노스 기반의 뉴클레오티드는 본원에 기술된 리보푸라노스 유사체와 비교할 때 유사한 반응성을 갖는 것으로 여겨진다.

[0305] 유사하게, 일 예에서, 5'-OH는 3개 탄소를 지나 위치하더라도 포스포트리에스테르 상에서 분자내 공격에 관여하는 것으로 가정할 수 있다. 이것은 본원에 기술된 전형적인 2개 탄소 거리 상호작용을 더 요구하지만, 이러한 리소-이성질체가 3' OH의 배향을 역전시킴으로써 반응을 용이하게 할 수 있다. 따라서, 2'-데옥시, 3'-자일로 뉴클레오시드는 절단가능한 단위에 사용되기 위한 상기에 기술된 리보뉴클레오티드 리보스 스캐폴드의 적합한 대안이다.

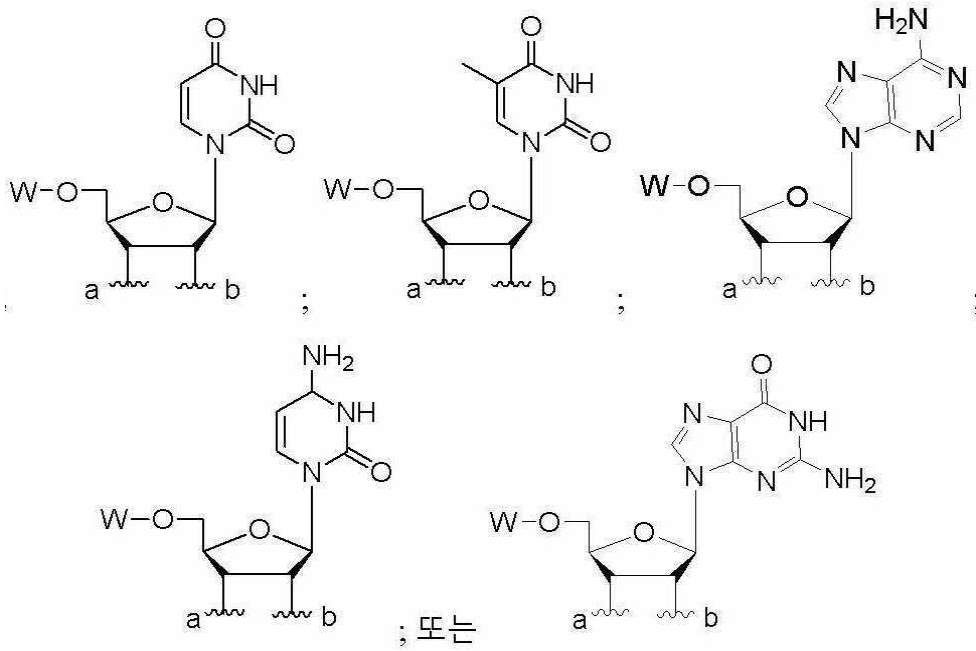
[0306] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 핵염기는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민, 우라실 그리고 기타 천연 및 비-천연 핵염기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0307] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 핵염기는 이의 화학적으로 보호된 형태 (예로, 벤조일 또는 지방 아실)로 제공될 수 있다.

[0308] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 핵염기는 우라실이다. 일부 구현예에서, 핵염기는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민 및 우라실로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 핵염기는 5-메틸시토신, 슈도우리딘, 디히드로우리딘, 이노신, 7-메틸구아노신, 하이폭산틴 및 크산틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0309] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 핵염기는 형광기 (예로, 통상적인 형광단)를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵염기는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민 또는 우라실의 형광성 유사체이다.

[0310] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 다함께 다음의 화학식 중 어느 하나의 리보스 고리계를 형성하고,



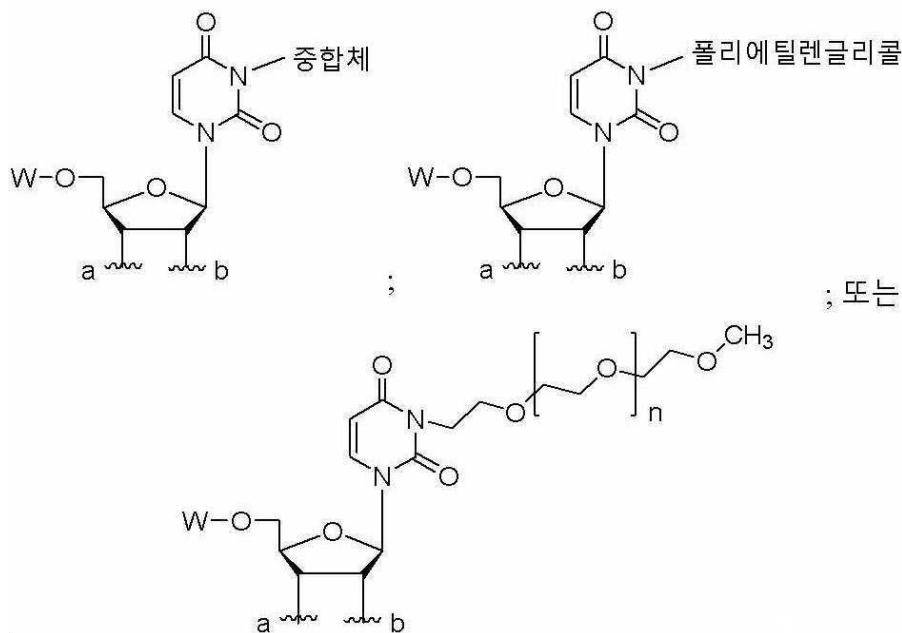
[0311]

[0312]

여기서 a는 0에 대한 부착점을 표시하고, b는 A에 대한 부착점을 표시하거나, a는 A에 대한 부착점을 표시하고, b는 0에 대한 부착점을 표시하고, W는 H, 아실기 및 보호기 (예로, 아실이 아닌 보호기)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0313]

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 다함께 다음의 화학식 중 어느 하나의 리보스 고리계를 형성하고,



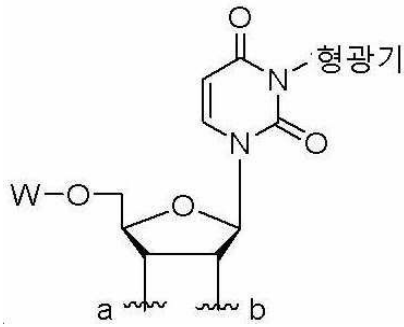
[0314]

[0315]

여기서 a는 0에 대한 부착점을 표시하고, b는 A에 대한 부착점을 표시하거나, a는 A에 대한 부착점을 표시하고, b는 0에 대한 부착점을 표시하고, W는 H, 아실기 및 보호기 (예로, 아실이 아닌 보호기)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0316]

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, R^1 및 R^2 는 다함께 다음의 화학식 중 어느 하나의 리보스 고리계를 형성하고,



[0317]

[0318]

여기서 a는 O에 대한 부착점을 표시하고, b는 A에 대한 부착점을 표시하거나, a는 A에 대한 부착점을 표시하고, b는 O에 대한 부착점을 표시하고, W는 H, 아실기 및 보호기 (예로, 아실이 아닌 보호기)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 구현예의 일부 양태에서, 지방족 모이어티는 R^P 이다. 예를 들면, R^P 는 C_{1-6} 알킬 (예로, 에틸 또는 이소프로필)이다. 또 다른 예에서, R^P 는 시아노에틸이다. 상기 구현예의 다른 양태에서, 지방족 모이어티는 중합체 (예로, 폴리에틸렌 글리콜)이다. 상기 구현예의 다른 양태에서, 지방족 모이어티는 화학식의 기, 중합체 $-L-(CH_2)_m-$ 이다.

[0319]

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, W는 보호기이다. 예를 들면, W는 히드록실 보호기, 예컨대 메톡시메틸 에테르 (MOM), 벤질옥시메틸 에테르 (BOM), 벤질에테르, p-메톡시벤질 에테르 (PMB), 트리틸 에테르, 시릴 에테르 (예로, TMS, TIPS) 또는 본원에 전문이 참고문헌으로 통합되는 P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 제 4판, Wiley & Sons, Inc., New York (2006)에 기술된 히드록실 보호기 중 어느 하나일 수 있다. 일부 구현예에서, W는 t-부틸디메틸시릴 디에틸이소프로필시릴, 트리페닐시릴, 포르메이트, 메톡시메틸카보네이트, t-부틸카보네이트, 9-플루오레닐메틸카보네이트, N-페닐카보네이트, 4,4'-디메톡시트리틸, 모노메톡시트리틸, 트리틸 및 픽실로 이루어진 군으로부터 선택된 알코올 보호기이다.

[0320]

일부 구현예에서, W는 수소이다.

[0321]

일부 구현예에서, W는 아실기이다.

[0322]

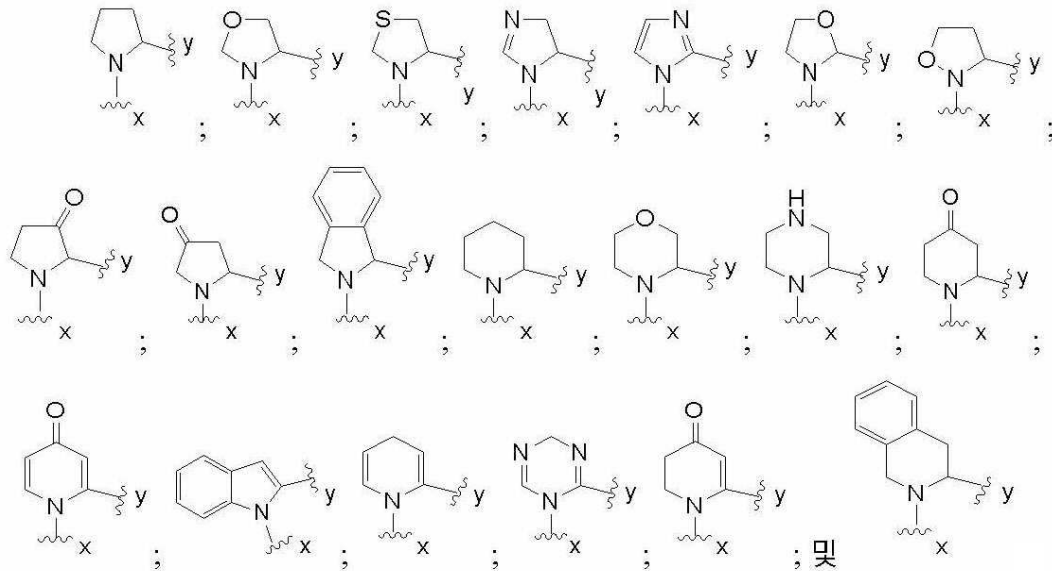
화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, W는 본원에 기술된 아실기 중 어느 하나이다 (예로, W는 포르밀 아세틸, 프로피오닐, 아크릴릴, 피바로일 및 벤조일로부터 선택된 아실기임). 일부 구현예에서, W는 피바로일 또는 벤조일이다. 일부 구현예에서, W 및 E는 동일하다 (예로, W 및 E는 각각 아실기임). 일부 구현예에서, W는 아실기이고, E는 아실기가 아닌 절단가능한 기이다. 일부 구현예에서, 아실기는 생체내에 존재하는 수많은 가수분해효소 중 어느 하나의 존재 하에 가수분해가능하다.

[0323]

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, A는 O 및 $N(R^N)$ 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, A는 O이다. 일부 구현예에서, A는 $N(R^N)$ 이다. 일부 구현예에서, A는 NH이다. 일부 구현예에서, A는 $N(C_{1-6}$ 알킬)이다. 일부 구현예에서, A는 $N(CH_3)$ 이다. 일부 구현예에서, A는 $N(CH_2CH_3)$ 이다.

[0324]

일부 구현예에서, A가 $N(R^N)$, R^N 및 R^1 일 때, A 및 R^1 이 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성한다. 이들 구현예의 일부 양태에서, 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고,



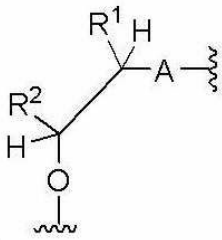
[0325]

[0326] 여기서 x는 E에 대한 부착점을 표시하고, y는 R¹이 부착된 탄소 원자에 대한 부착점을 표시한다.

[0327] 일부 구현예에서, R^N 및 R²는 A, R¹이 부착된 탄소 원자 및 R²가 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성한다.

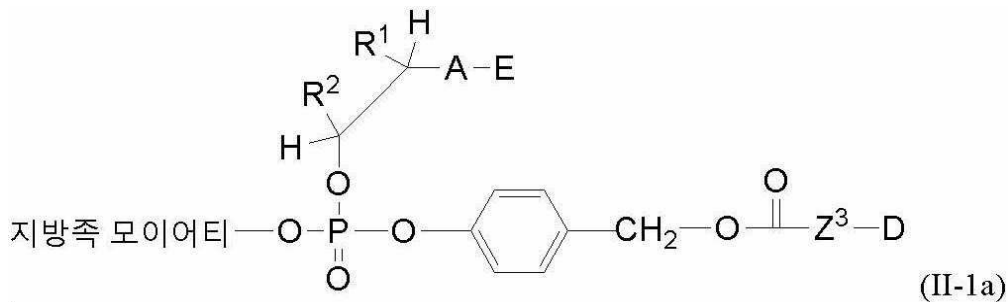
[0328] 일부 구현예에서, A가 N일 때, 모이어티는

[0329]



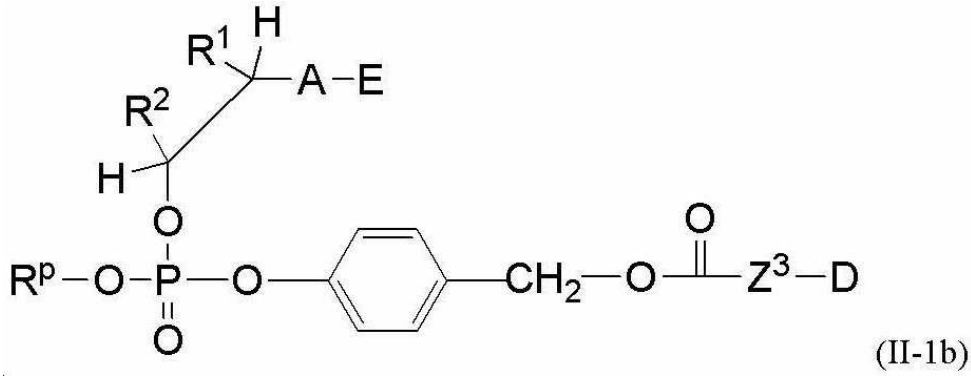
[0330] 세린 또는 이의 유도체, 트레오닌 또는 이의 유도체 또는 시스-아미노 인단을 또는 이의 유도체가 아닌 2-아미노 알코올이다. 일부 구현예에서, 2-아미노 알코올은 아미노에탄올이 아니다.

[0331] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-1a) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0332]

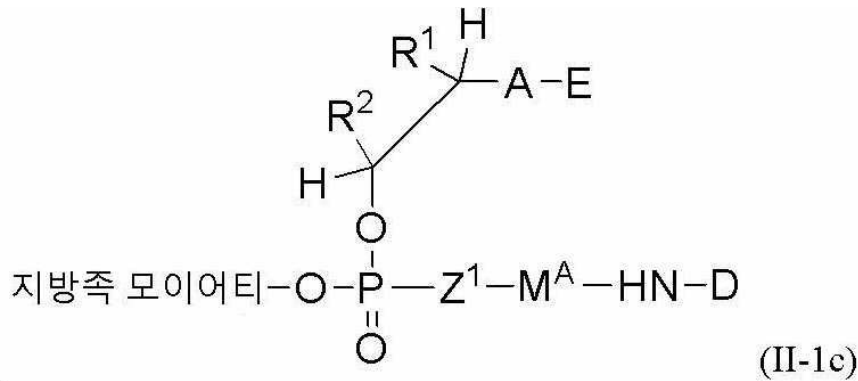
[0333] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-1b) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0334]

[0335]

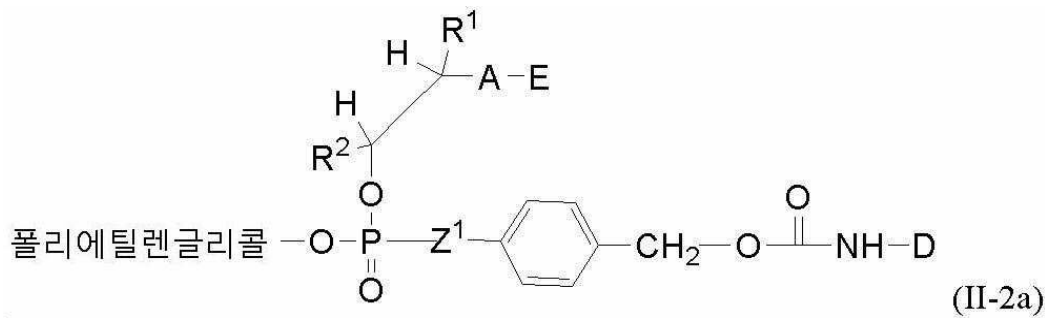
일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-1c) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0336]

[0337]

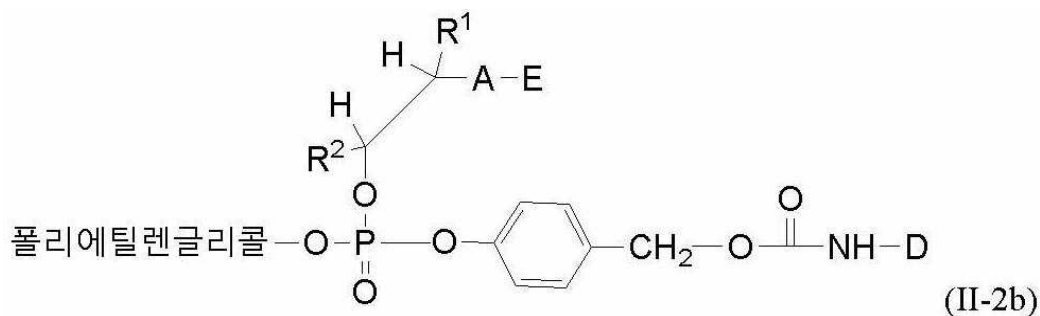
일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-2a) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0338]

[0339]

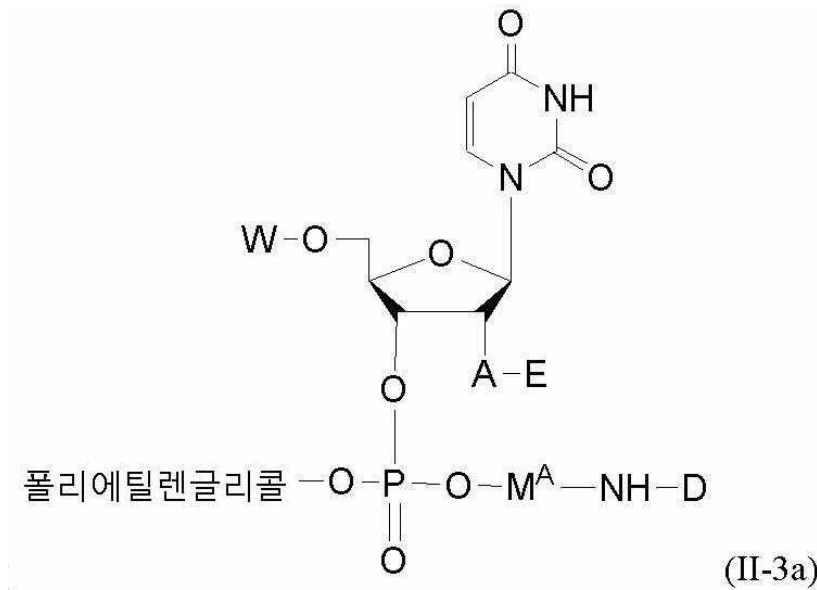
일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-2b) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0340]

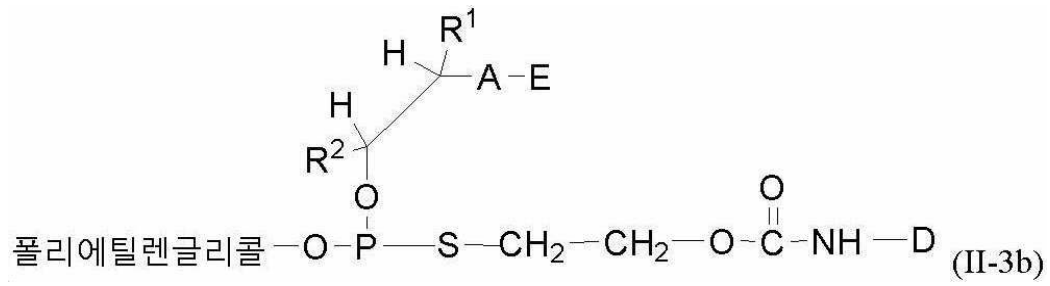
[0341]

일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-3a) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



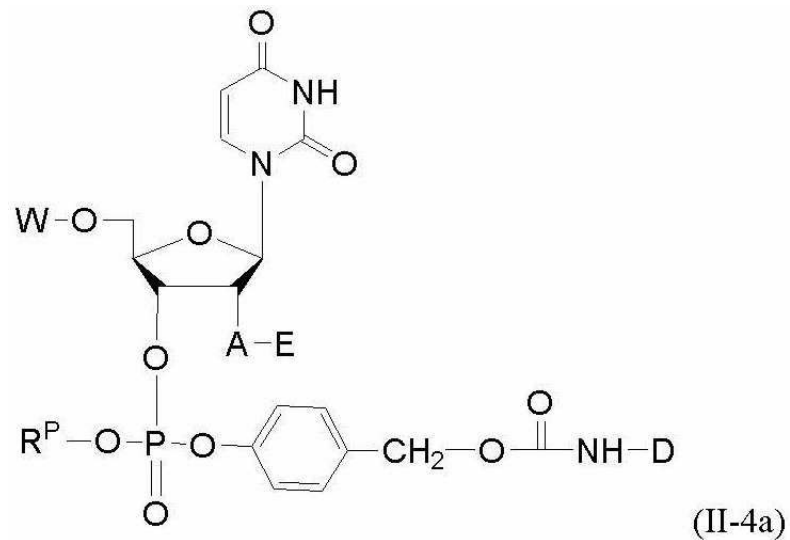
[0342]

[0343] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-3b) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



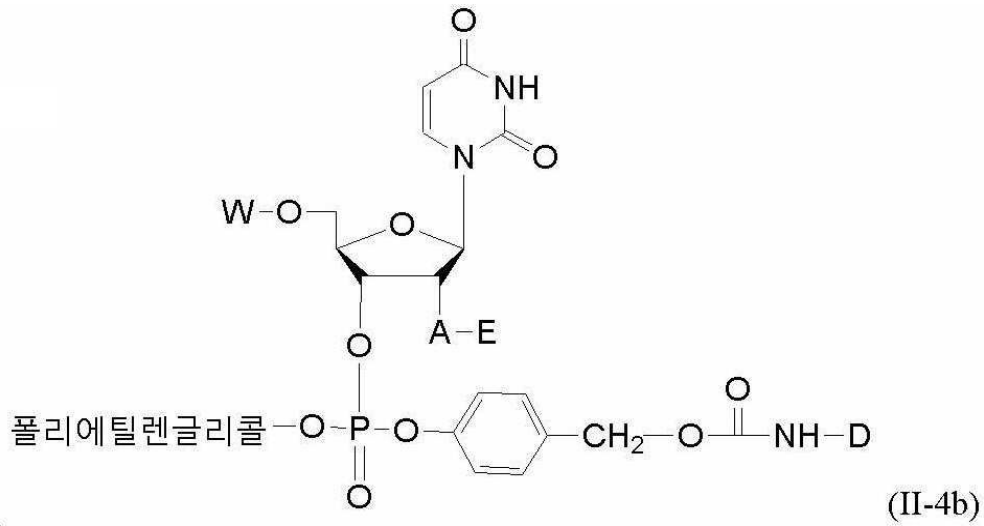
[0344]

[0345] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-4a) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



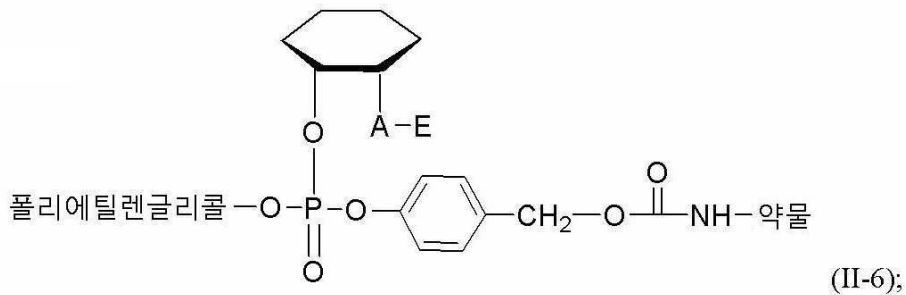
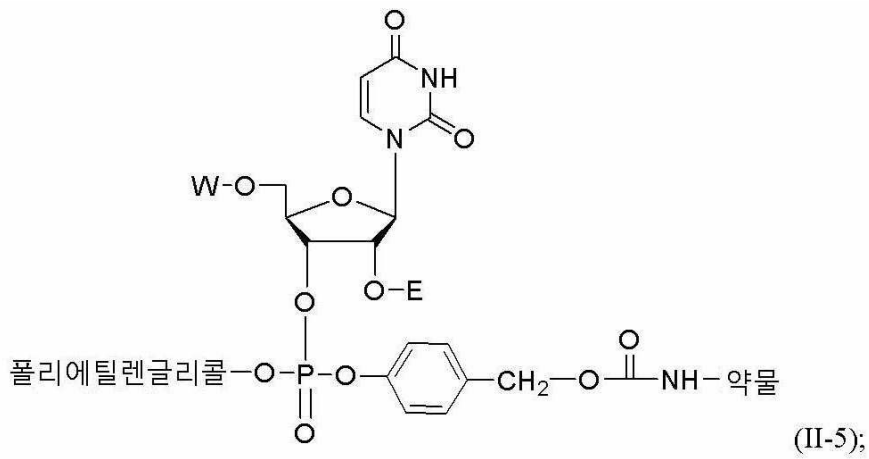
[0346]

[0347] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-4b) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

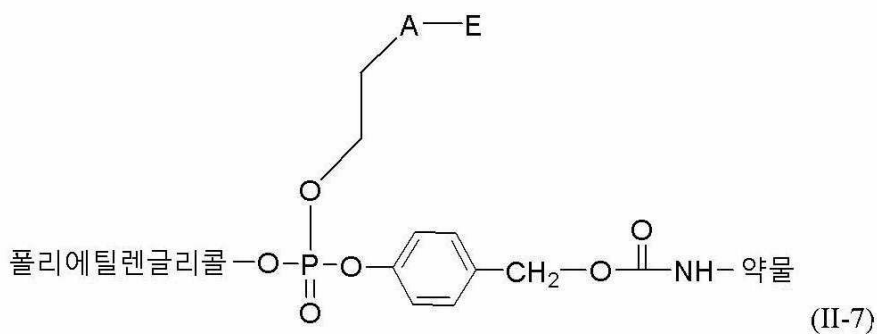


[0348]

[0349] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 다음의 화학식 (II-5) 내지 (II-7) 중 어느 하나 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고,



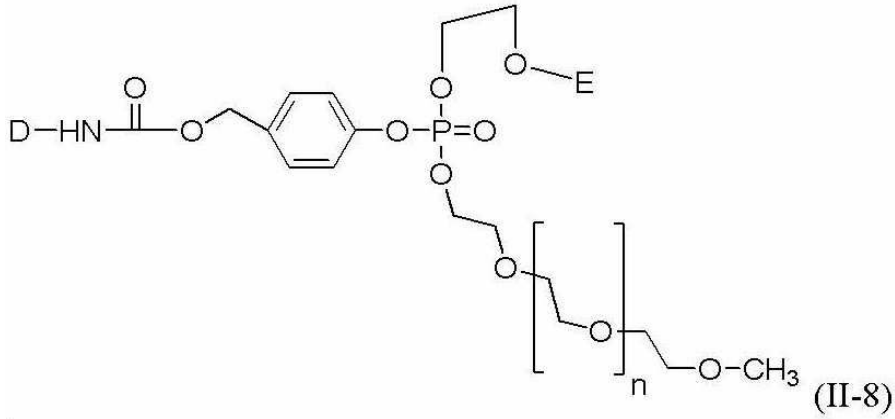
및



[0350]

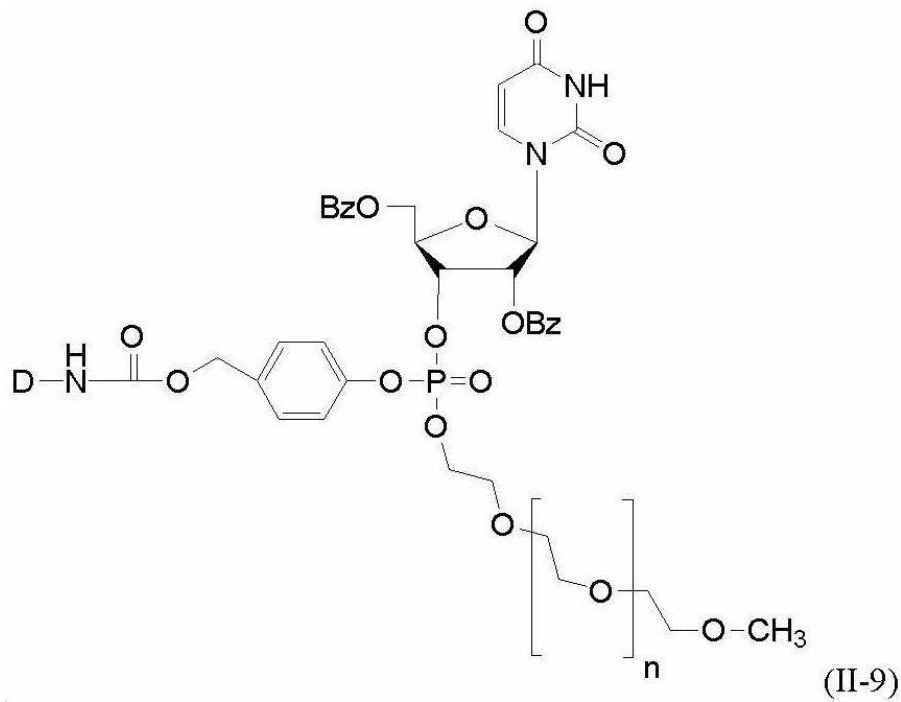
[0351] 여기서, (II-7)의 경우 A는 0이다.

[0352] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-8) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



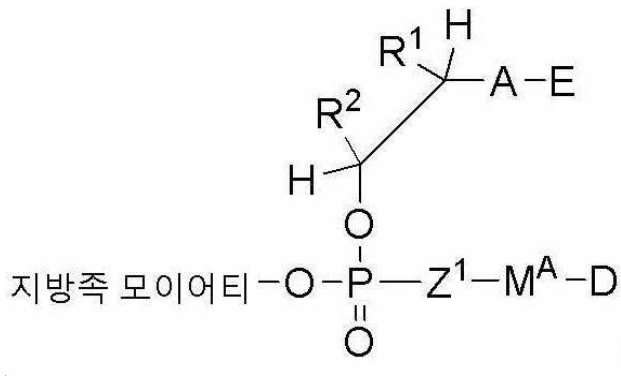
[0353]

[0354] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-9) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



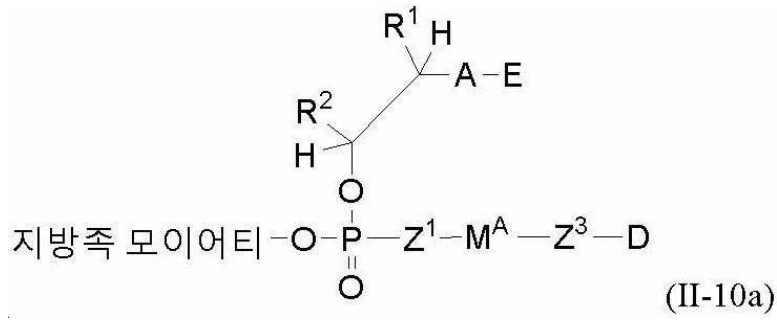
[0355]

[0356] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-10) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0357]

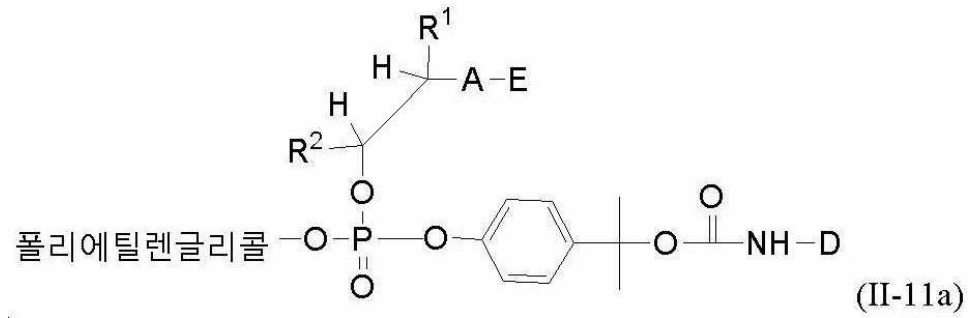
[0358] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-10a) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0359]

[0360]

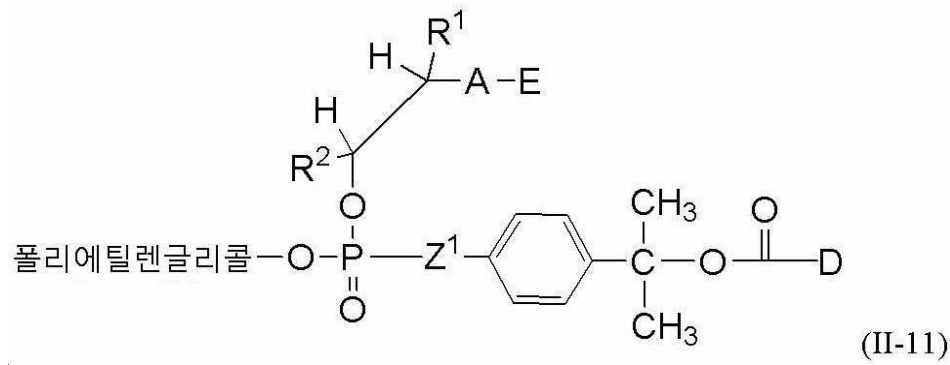
일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-11a) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0361]

[0362]

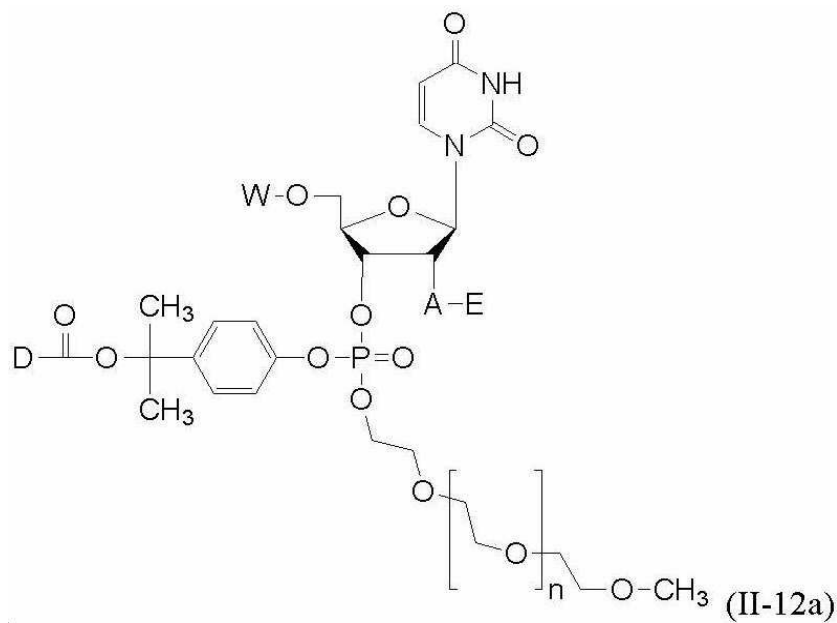
일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-11) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0363]

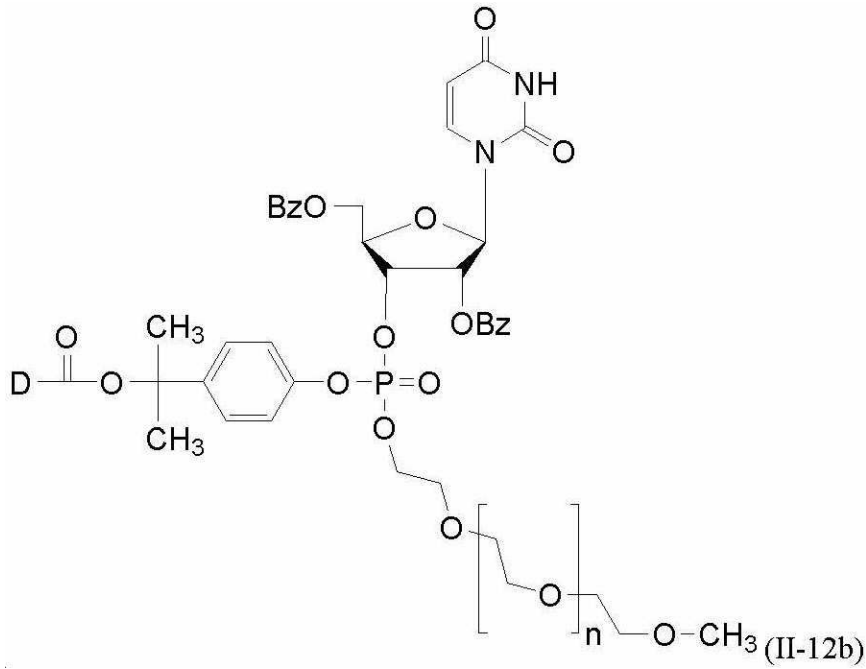
[0364]

일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-12a) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



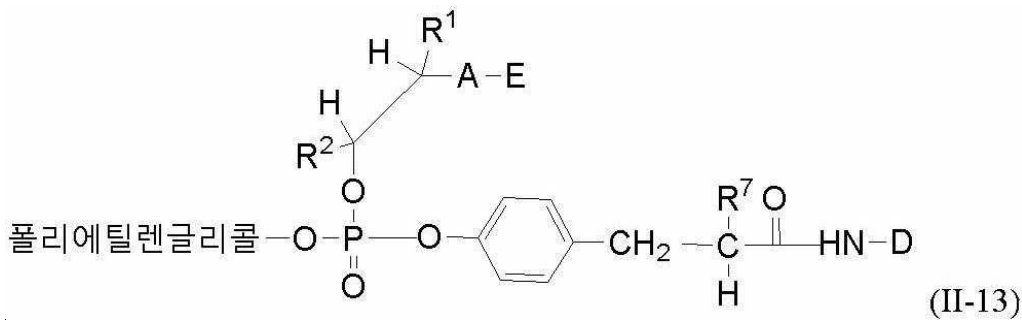
[0365]

[0366] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-12b) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



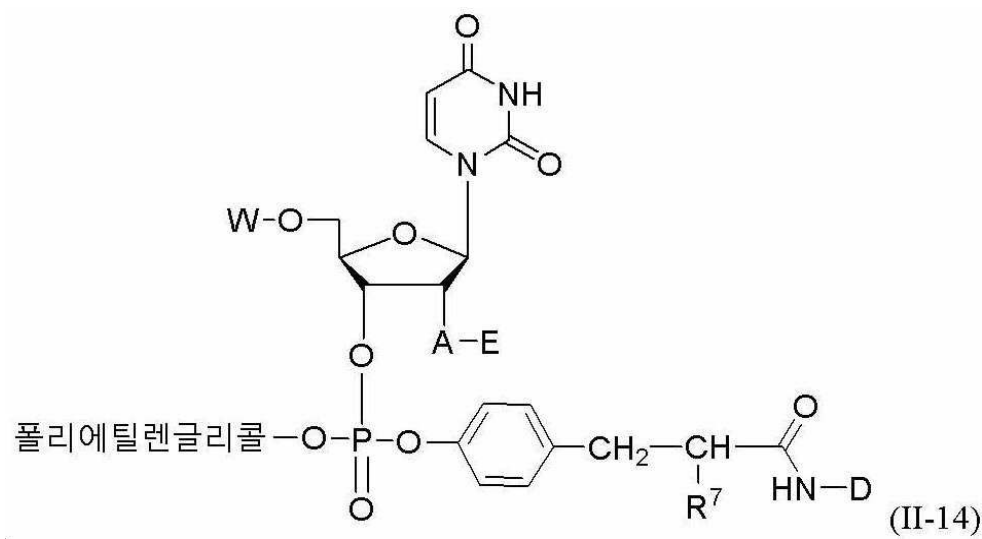
[0367]

[0368] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-13) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



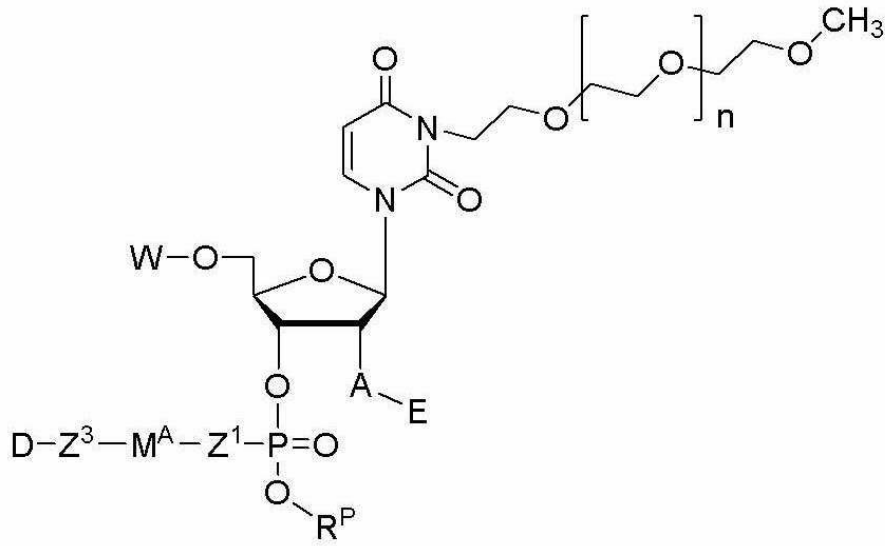
[0369]

[0370] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-14) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0371]

[0372] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-15) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

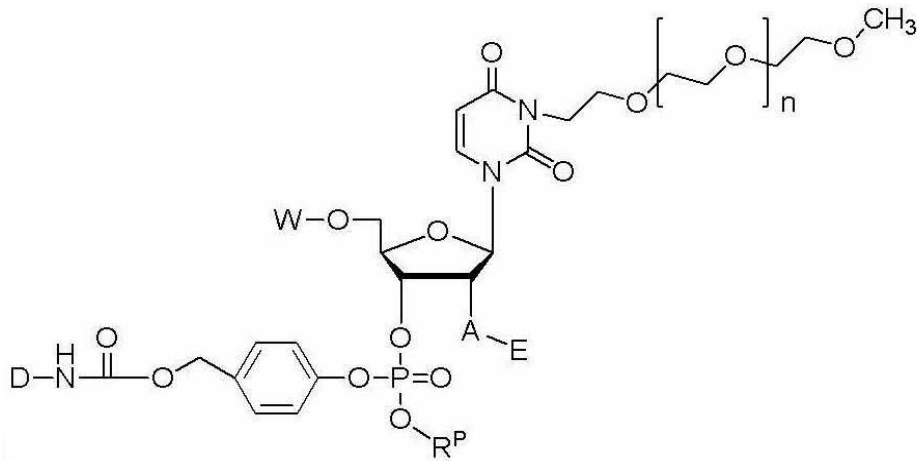


(II-15)

[0373]

[0374]

일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-16) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



(II-16)

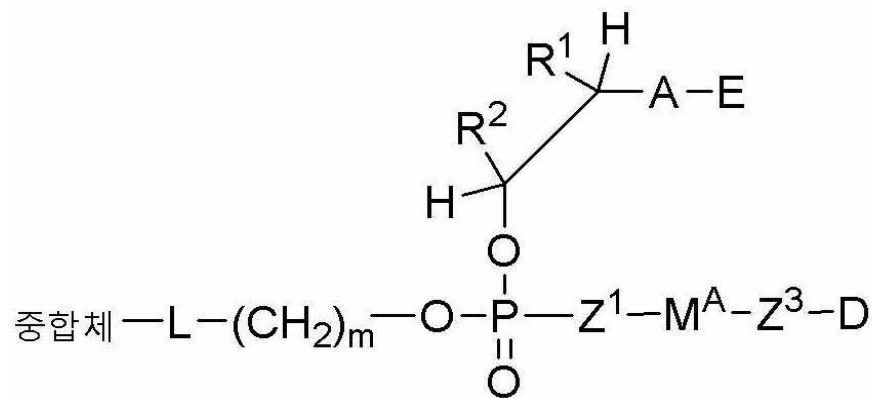
[0375]

[0376]

이들 구현예의 일부 양태에서, R^P 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예로, 이소프로필 또는 시아노에틸)이다.

[0377]

일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-17) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

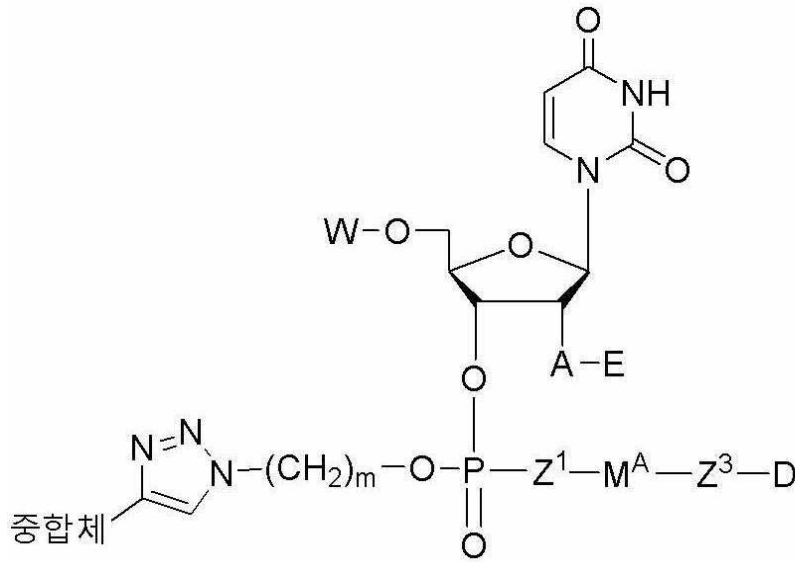


(II-17)

[0378]

[0379]

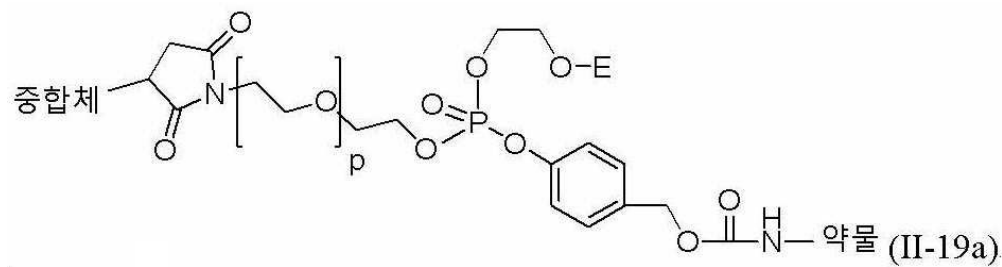
일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-18) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0380]

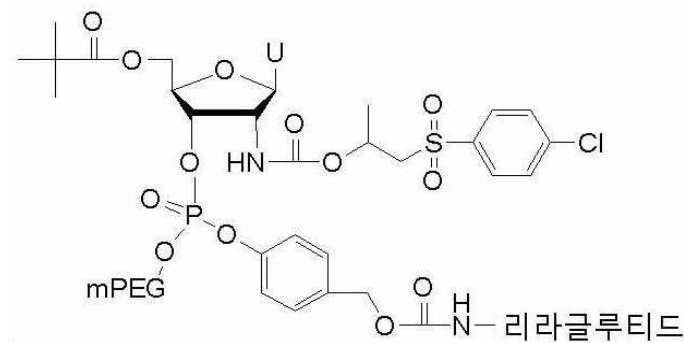
[0381] 일부 구현예에서, R^N 은 H이다. 일부 구현예에서, R^N 은 C_{1-6} 알킬 (예로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필)이다.

[0382] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-19a) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



[0383]

[0384] 일부 구현예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은



[0385]

[0386] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 아니고, 여기서 U는 우라실이다.

[0387] 절단가능한 E 기

[0388] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 일부 구현예에서, E는 절단 시 H가 수소인 유리 AH 기를 방출하는 절단가능한 모이어티이다. 절단가능한 E는 예를 들면,

[0389] (1) 다음의 효소 중 어느 하나에 의해 절단가능한 E 모이어티:

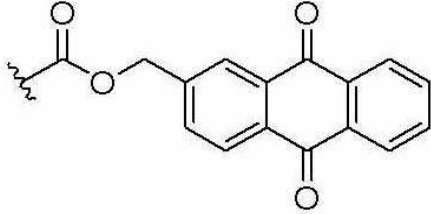
[0390] (a) 에스테라제

[0391] 모든 에스테르, 카보네이트 및 메톡시 에스테르는 에스테라제 효소에 의해 가수분해가능할 수 있다. 효소 반응에서 이들 작용기의 반응성은 상이한 전자 공여기를 포함한 에스테르 작용기의 카르복실 구성성분의 선택에 의해 또는 에스테르를 입체적으로 방해받게 함으로써 조정될 수 있다. 에스테르의 산 구성성분 및 알코올 구성성

분 둘 다는 입체적으로 방해받을 수 있다.

[0392] (b) 환원효소

[0393] 메틸-디티오에테르, 메틸 아지도기 및 2-옥시메틸렌안트라퀴논 카보네이트 (MAQC)는 둘 다가 환원효소에 의해 절단될 수 있는 절단가능한 모이어티 E의 예이다. 예를 들면, 환원효소에 의해 절단가능한 모이어티 E는 메틸 아지도기이거나, 모이어티 E는 다음의 화학식일 수 있다:

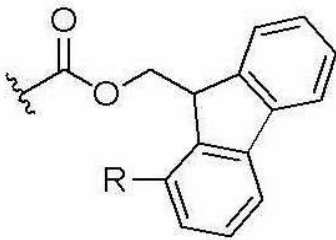


[0394] .
[0395] (c) 글리코시다제

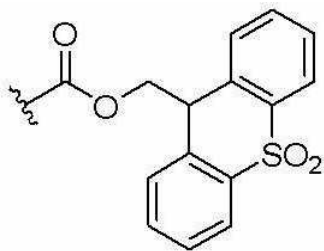
[0396] A-E가 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 잔여부와 글리코시드 결합을 형성하는 당 잔기로 치환된 헤테로 원자인 경우, 글리코시다제의 작용은 생체내에서 E를 절단시키고, 유리 A-H를 방출한다.

[0397] (2) β-제거 메커니즘을 통해 염기에 의해 절단가능하지만 생리학적 pH에서는 아닌 절단가능한 모이어티 E (예로, β-제거 트리거):

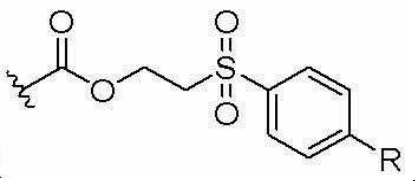
[0398] (a) 예를 들면, 모이어티 E는 다음의 화학식을 갖는 플루오레닐메틸 카바마이드 유형의 트리거일 수 있고,



[0399] .
[0400] 여기서 R은 H, C₁₋₁₀ 알킬, OH, NO₂, CN, 할로젠 및 아세틸로부터 선택된다. 전자-수여 치환기 R의 도입은 β-제거 및 유리 AH의 방출의 속도를 증가시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 다음의 모이어티 E는 전자 수여 -SO₂-기를 보유한다:



[0401] .
[0402] (b) 치환된 β-페닐설포닐 에틸 카바메이트 및 카보네이트:



[0403] .
[0404] 여기서 R은 H, C₁₋₁₀ 알킬, OH, NO₂, CN, 할로젠 및 아세틸로부터 선택된다. 이들 작용기는 β-제거 메커니즘을 통해 약 pH 7.4에서 절단되고, 이 과정의 속도는 페닐 고리 상에 치환기 R에 의해 조절될 수 있다

[0405] 일부 구현예에서, E는 에스테라제, 특이적 또는 비-특이적 펩티다제, 환원효소, 산화효소, 글리코시드 가수분해

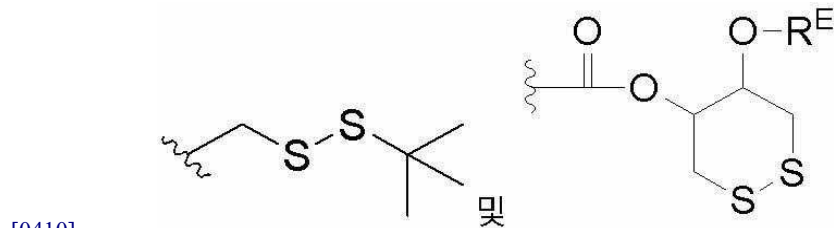
효소, 글리코실 전이효소 및 트랜스아미나제로 이루어진 군으로부터 선택된 효소에 의해 절단가능하다. 일부 구현예에서, E는 에스테라제, 환원효소, 산화효소, 글리코시드 가수분해효소 및 글리코실 전이효소로 이루어진 군으로부터 선택된 효소에 의해 절단가능하다.

[0406] 3) 산-절단가능한 모이어티.

[0407] 임의의 산-절단가능한 알코올 보호기는 절단가능한 모이어티 E로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 아세탈, 오르토-에스테르 및 페닐 치환된 에테르가 사용될 수 있다. 이러한 절단가능한 모이어티는 THF, MTHP 또는 MDMP와 같은 보호기 및 메톡시 이소프로필 아세탈 또는 메톡시 시클로헥세닐 아세탈과 같은 더 불안정한 아세탈도 포함한다. 산성 환경에서 절단되는 이러한 유형의 절단가능한 모이어티 E의 다른 예는 디메톡시트리틸, 트리메톡시 트리틸 및 픽실기를 포함한다.

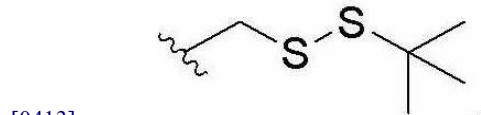
[0408] 일부 구현예에서, E는 생체원성 티올에 의해 절단가능한 디티오기를 포함한다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 모이어티 E는 글루타치온에 의해 절단가능하다.

[0409] 일부 구현예에서, E는 다음의 화학식 중 어느 하나의 기이고,



[0411] 여기서 R^E는 C₁₋₆ 알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^E는 C₁₋₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^E는 벤질이다.

[0412] 일부 구현예에서, A는 O이고, E는 하기 화학식의 기이다:



[0414] 이들 구현예의 일부 양태에서, A는 NH이고, E는 하기 화학식의 기이다:



[0416] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 에스테라제, 환원효소, 산화효소 및 글리코시다제 또는 글리코실 전이효소로 이루어진 군으로부터 선택되는 효소에 의해 절단가능하다. 다른 구현예에서, E는 산성 또는 생리학적 pH에서 효소적으로 절단가능하다. 일부 구현예에서, E는 아실기, O-메틸-아실기, 메틸 아지도기, 당 잔기, 보호된 아세탈 또는 카보네이트 에스테르이다. 일부 이들 구현예에서, A는 O이다. 다른 구현예에서, A는 NH이다.

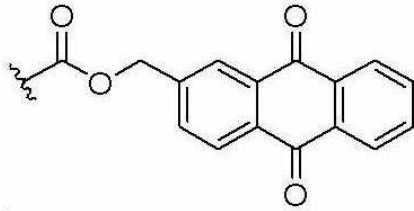
[0417] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 아실기는 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 디클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 시아노아세틸, 모노-메틸 말로네이트, 모노-에틸 말로네이트, 메톡시아세틸, 에톡시아세틸, t-부톡시아세틸, 페녹시아세틸, t-부틸페녹시아세틸, 글리콜레이트, 아세틸글리콜레이트, 프로피오네이트, 2-클로로프로피오네이트, 3-클로로프로피오네이트, 2-시아노프로피오네이트, 3-시아노프로피오네이트, N-아세틸-글리시네이트, N-트리플루오로아세틸 글리시네이트, N-아세틸 알라닐레이트, N-트리플루오로아세틸 알라닐레이트, N-아세틸 페닐알라닐레이트, N-트리플루오로아세틸 페닐알라닐레이트, N-아세틸 발리닐레이트, N-트리플루오로아세틸 발리닐레이트, N-아세틸 발리닐-시트루닐레이트, N-트리플루오로아세틸 발리닐-시트루닐레이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 피발로에이트, 레볼리네이트, 모노메틸 옥살레이트, 모노-에틸옥살레이트, 모노-메틸 숙시네이트, 모노-에틸 숙시네이트, 히드록실 부티레이트, 아세톡시부티레이트, 아세틸부티레이트, 헥소에이트,

팔미테이트, 스테아레이트, 벤조에이트, 클로로-벤조에이트, 디클로로-벤조에이트, 펜타클로로벤조에이트, 시아노-벤조에이트, 아미노벤조에이트, 아세트아미노-벤조에이트, 모노-메틸-프탈레이트, 모노-에틸-프탈레이트, 메톡시-벤조에이트, 트리메톡시벤조에이트, 트리플루오로메틸벤조에이트, 디메틸아미노벤조에이트 및 메틸설포닐벤조에이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, E는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 아크릴릴, 피발로일 및 벤조일로부터 선택된 아실기이다.

[0418] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 에스테라제 효소에 의해 절단가능하다. 예를 들면, E는 아실기 (예로, 본원에 기술된 임의의 아실기), 카보네이트 에스테르 또는 O-메틸-아실 에스테르이다.

[0419] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 환원효소에 의해 절단가능하다.

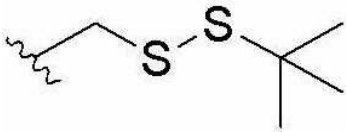
[0420] 이들 구현예의 일부 양태에서, A는 O이고, E는 하기 화학식의 기이다:



[0421] 이들 구현예의 일부 양태에서, A는 NH이고, E는 하기 화학식의 기이다:

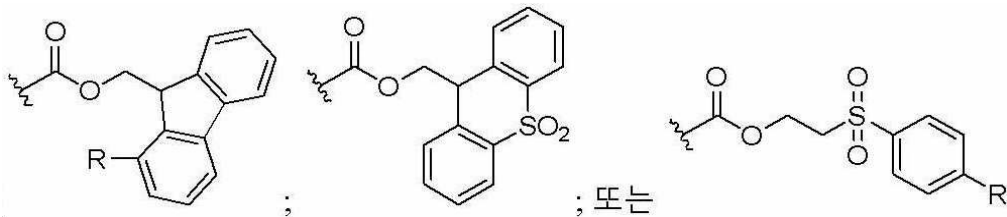


[0424] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 글루타치온에 의해 절단가능하다. 이들 구현예의 일부 양태에서, A는 NH이다. 이들 구현예의 다른 양태에서, E는 하기 화학식의 모이어티이다:



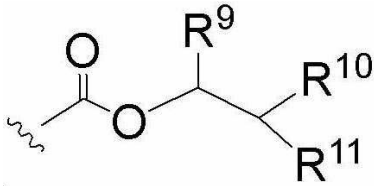
[0426] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 글루코시다제에 의해 절단가능하다. 이들 구현예의 일부 양태에서, E는 당의 잔기 (예로, 포도당, 갈락토스 또는 만노스)이다.

[0427] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 β-제거 메커니즘을 통해 생리학적 pH에서 절단가능하다. 예를 들면, E는 다음의 화학식 중 어느 하나의 기로부터 선택되고,



[0428] 여기서 R은 H, C₁₋₁₀ 알킬, OH, NO₂, CN, 할로젠 및 아세틸로부터 선택된다. 생리학적 pH에서 절단가능한 모이어티의 또 다른 예에서, E는 아실기 (예로, 본원에 기술된 아실기 중 어느 하나, 예컨대 피발로일 또는 벤조일)이다.

[0430] β-제거 메커니즘을 통해 생리학적 pH에서 절단가능한 모이어티의 또 다른 예에서, A는 NR^N 또는 NR³이고, E는 하기 화학식의 절단가능한 모이어티이고,



[0431]

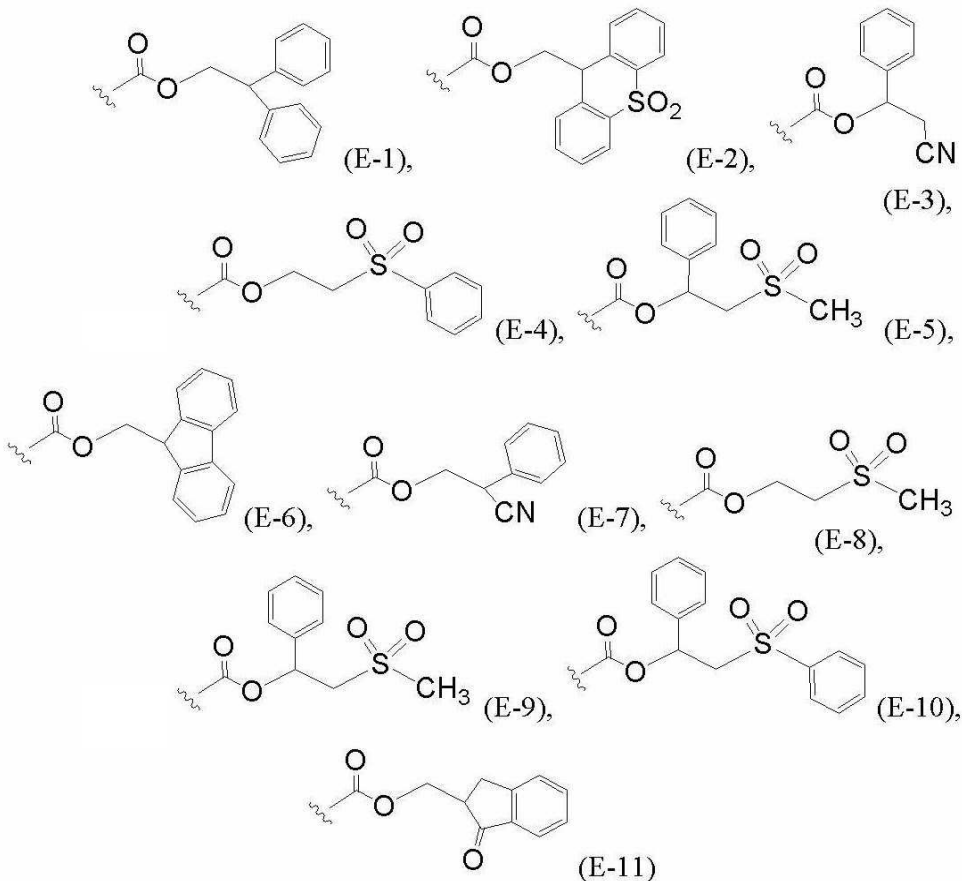
[0432] 여기서 R⁹은 H, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나;

[0433] R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H, CN, NO₂, COR¹², SOR¹² 또는 SO₂R¹², 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

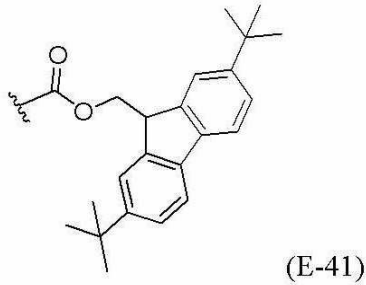
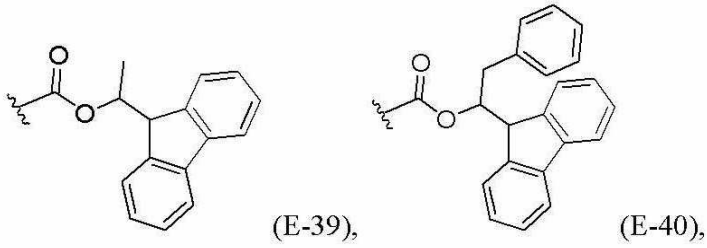
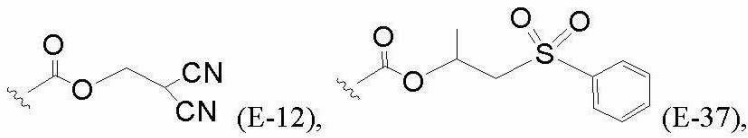
[0434] R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 하나 이상의 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 고리와 융합된 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0435] R¹²는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴로부터 선택된다. 이들 구현예의 일부 양태에서, A는 NH이고, R⁹은 H 및 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴로부터 선택된다.

[0436] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 다음의 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 및 (E-39) 내지 (E-41) 중 어느 하나의 절단가능한 모이어티이고,



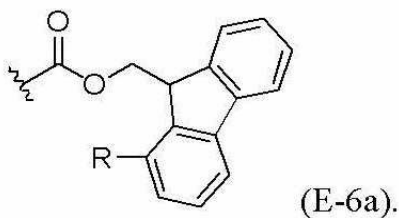
[0437]



[0438]

[0439]

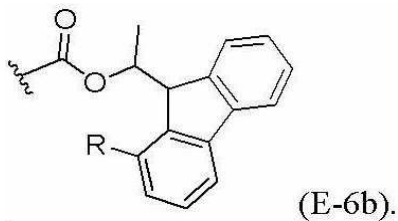
화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 및 (E-39) 내지 (E-41)에서, 페닐 고리 중 어느 하나는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, OH, NO₂, CN, 할로젠 및 아실로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기로 선택적으로 치환된다. 이들 구현예의 일부 양태에서, E는 화학식 (E-1) 내지 (E-12) 중 어느 하나의 절단가능한 모이어티이다. 일부 구현예에서, 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 및 (E-39) 내지 (E-41)의 페닐 고리 상의 치환기는 절단가능한 기의 안정성 및 불안정성을 변형시킨다. 일 예에서, 절단가능한 모이어티 E는 다음의 화학식을 갖는 플루오레닐메틸 카바마이드 유형일 수 있다:



[0440]

[0441]

일 예에서, 절단가능한 모이어티 E는 다음의 화학식을 갖는 플루오레닐메틸 카바마이드 유형일 수 있다:



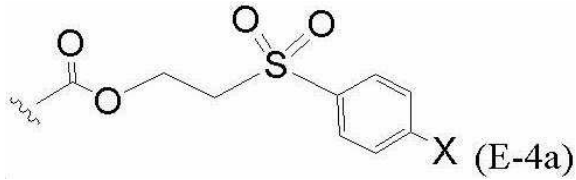
[0442]

[0443]

예로, 시아노, 할로젠, 니트로 또는 아실과 같은 전자-수여 치환기 R의 도입은 β-제거 및 유리 AH의 방출의 속도를 증가시킬 수 있다. 대조적으로, 예로 C₁₋₆ 알킬 또는 시릴과 같은 전자-공여 치환기 R의 도입은 β-제거에 대항하여 모이어티 E를 안정화할 수 있다.

[0444]

치환된 β-페닐설포닐 에틸 카바메이트 및 (4-X-페닐)설포닐에톡시카르보닐 (PSEC 또는 XPSEC) 기와 같은 카보네이트는 이러한 유용한 모이어티의 예이고,

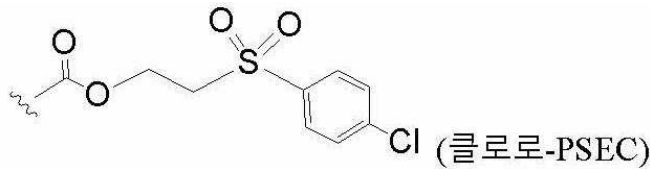


[0445]

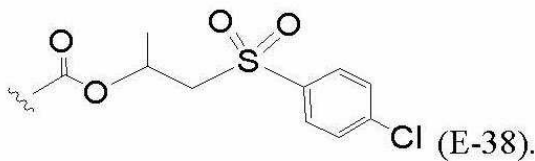
[0446] 여기서 치환기 X는 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, OH, NO₂, CN, 할로젠 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, X는 H, Cl 및 메톡시로부터 선택된다.

[0447]

일부 구현예에서, PSEC 기는 하기 화학식의 기이다:

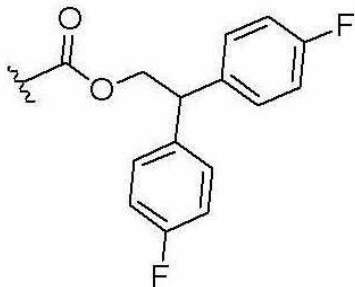


또는



[0448]

[0449] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 및 (E-39) 내지 (E-41)에서의 페닐 고리 중 어느 하나는 F, Cl, CN, 아세틸, NO₂ 및 CF₃으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다. 예를 들면, (E-1)는 F로 치환되어 화학식 (E-42)을 생성할 수 있다:



[0450]

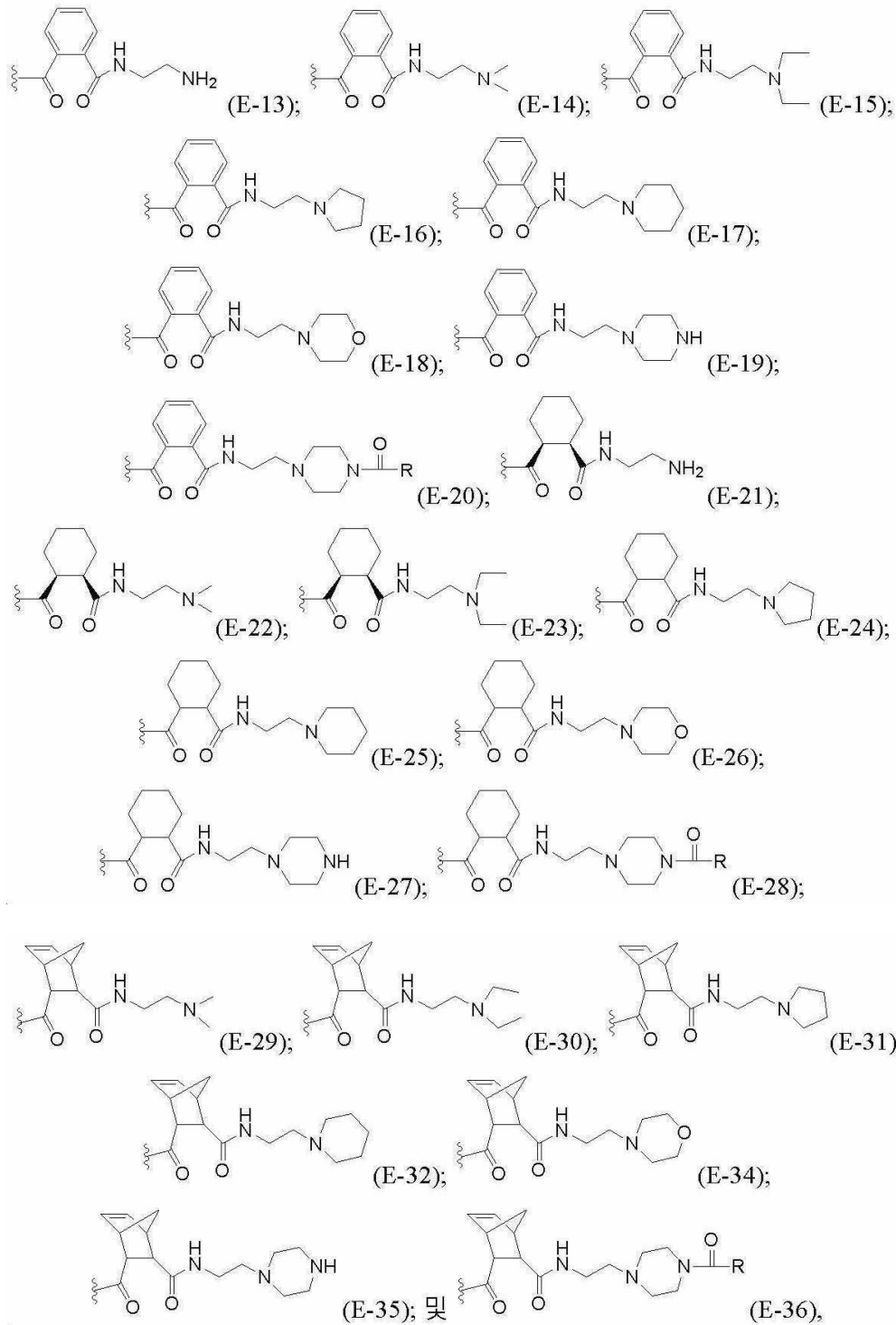
[0451] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 (E-38)가 아니다.

[0452]

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, E는 산성 pH에서 절단가능하다. 예를 들면, E는 아세탈, 오르토-에스테르 및 치환된 트리닐 메틸에테르로부터 선택된 모이어티이다. 산성 pH에서 절단가능한 모이어티 E의 추가의 예에서, E는 테트라히드로푸라닐, 4-메톡시테트라히드رو피란-4-일, 1,5-디카르보-메톡시펜타닐, 메톡시 이소프로필 아세탈, 메톡시 시클로헥세닐 아세탈, 디메톡시트리틸, 트리메톡시트리틸 및 픽실로부터 선택될 수 있다.

[0453]

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 모이어티 E는 β-제거를 통해 생리학적 pH에서 염기에 의해 절단가능하거나, E 기에서 가장 염기성인 아미노기의 양성자 탈락 (deprotonation)으로 시작하는 자가촉매 방식으로 절단가능하다. 일 예에서, 이러한 E 모이어티는 올리고아미드 (예로, 디아미드 또는 트리아미드)이다. 이들 구현예의 일부 양태에서, A는 질소이다 (예로, A는 NH임). 예를 들면, E는 이들 모두가 본원에 참고문헌으로 통합되는, 미국 특허출원 US 2015/0057221, US 2014/0249093, 미국 특허 US 8,377,917, US 8,906,847, US 9,173,953 또는 US 9,062,094에 기술된 올리고아미드 중 어느 하나이다. 일 예에서, E 다음의 화학식 (E-13) 내지 (E-36) 중 어느 하나로부터 선택된 절단가능한 모이어티이고,



[0454]

[0455]

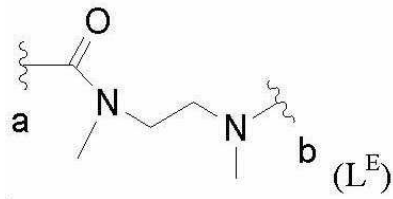
[0456]

[0457]

여기서 R은 본원에 기술된 바와 같다.

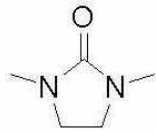
화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 모이어티 E는 예로 β-제거 메커니즘을 통해 생리학적 pH에서 절단가능한 모이어티 E는, 예를 들면 둘 다가 본원에 참고문헌으로 통합되는 미국 특허 US 9,387,245 또는 US 8,754,190에 기술된 β-제거 모이어티 중 어느 하나이다.

[0458] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 모이어티 E는 화학식 (L^E)의 기를 사용하여 A에 부착되고,



[0459]

[0460] 여기서 a는 A에 대한 부착점을 표시하고, b는 E에 대한 부착점을 표시한다. 이들 구현예의 일부 양태에서, A는 O이다. 이들 구현예의 다른 양태에서, 모이어티 E의 절단 시, 화학식 L^E의 기는 분해 반응을 거쳐서 CO₂ 및 하기 화학식의 화합물을 수득하고,

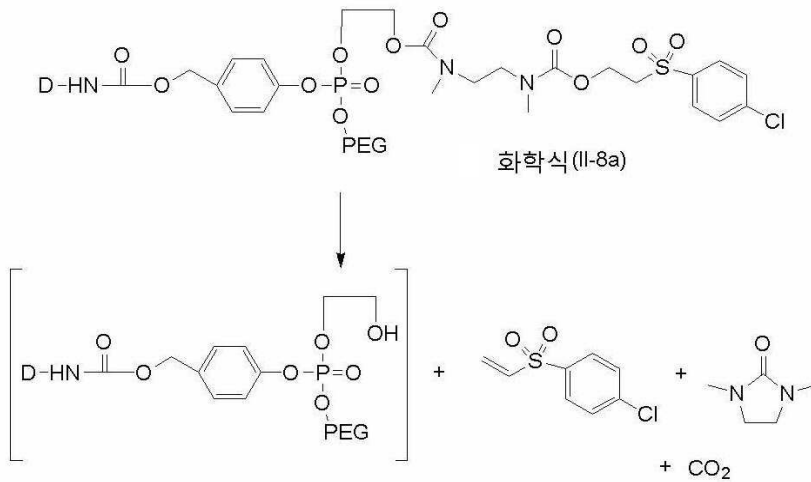


[0461]

[0462] 이에 따라 유리 A⁻ 기를 방출하고, 이는 다음으로 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물에서 인 원자 상에 친핵성 공격을 겪을 수 있다. 또한, A⁻ 기는 양성자 부가되어 친핵성 공격 이전에 AH 기를 수득할 수 있다.

[0463] 일 예에서, 화학식 (II-8a)의 화합물의 클로로-PSEC 절단가능한 모이어티 E는 화학식 L^E의 기를 사용하여 A에 부착된다. 화합물 (II-8a)에서 클로로-PSEC 모이어티가 β-제거 메커니즘을 통해 비-효소적으로 절단될 때, 모이어티 L^E의 결과적 분해는 예를 들면 반응식 3에 나타낸 바와 같이 발생할 수 있다.

반응식 3



[0464]

[0465] 일부 구현예에서, 절단가능한 모이어티 (E-1) 내지 (E-36) 중 어느 하나는 화학식 (L^E)의 모이어티를 사용하여 A에 부착될 수 있다.

[0466] 일부 구현예에서, E 모이어티는 생리학적 pH에서 β-제거 메커니즘을 통한 효소적 촉매작용에 의해 절단될 수 있거나, 산성 pH에서 가수분해될 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이 생리학적 pH에서 효소적 조건이 될 때, 화합물의 E 기는 반응이 역학적으로 주어진 조건 하에 선호되는지에 의존하여, 효소에 의해 또는 β-제거에 의해 또는 둘 다에 의해 절단될 수 있다. 또 다른 예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이 산성 pH에서 효소적 조건이 될 때, 화합물의 E 기는 효소적 가수분해 반응 및 산성 가수분해 반응에 대한 활성화 에너지의 차이에 의존하여, 효소에 의해 절단되거나, 가수분해되거나, 둘 다가 될 수 있다.

[0467] GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체

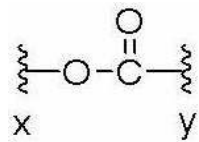
[0468] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, D는 본원에 기술된 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1) 폴리펩티드

드 또는 이의 유사체 중 어느 하나의 잔기이다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에서 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔기는 "D" 또는 "약물"로서 나타낼 수 있고, 본원에서 이 기호는 상호교환적으로 사용된다.

[0469] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, HZ^3 -는 폴리펩티드 골격 (예로, 라이신) 내에서 아미노산 측쇄의 아미노기 또는 히드록실기를 나타낼 수 있고, D는 폴리펩티드 골격의 잔여부를 나타낸다. 예를 들면, HZ^3 -는 라이신의 ϵ -아미노기이다. 또 다른 예에서, HZ^3 -는 세린의 OH- 기일 수 있다.

[0470] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, HZ^3 -는 폴리펩티드 골격의 말단의 아미노기 또는 히드록실기 (예로, 히스티딘의 말단 아민)을 나타낼 수 있고, D는 폴리펩티드 골격의 잔여부를 나타낸다. 예를 들면, HZ^3 -는 N-말단 아미노산 (예로, 히스티딘)의 N-말단 아미노기이다. 또 다른 예에서, HZ^3 -는 폴리펩티드의 말단 아미노산의 C-말단 카르복실기의 OH- 기일 수 있다.

[0471] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 형성하도록 컨쥬게이션되기 이전에 Z^3 가 부재할 때, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 화학식 H_2N -D의 화합물로서 기술될 수 있다. 이러한 예에서, 하기 화학식은



[0472]

[0473] 화학식 (a) 내지 (g) 중 어느 하나의 자가-회생기 M^A 에서 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 형성하도록 컨쥬게이션된 이후에 약물의 부분을 나타낸다. 이러한 모이어티에서, x는 자가-회생기의 M^A (본원에 기술된 바와 같음) 또는 컨쥬게이션 이전에 약물 H_2N -D의 H-에 대한 부착점을 표시하고, y는 D에 대한 부착점을 표시한다.

[0474] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 일부 구현예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 형성하도록 컨쥬게이션되기 이전에 Z^3 가 부재할 때, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 화학식 H_2N -D의 화합물로서 기술될 수 있다. 이러한 경우에, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체가 화학식 H_2N -D를 갖을 때, 모이어티 H_2N -는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 말단 아민기를 나타내고, D는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔여부를 포함한다.

[0475] 일 예에서, 본원에 기술된 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 형성하도록 컨쥬게이션되기 이전에, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 화학식 HZ^3 -D의 화합물로서 기술될 수 있고, 여기서 HZ^3 -는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 반응성 아미노- 또는 히드록실기를 나타내고 (Z^3 가 각각 질소 또는 산소일 때), D는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔여부를 포함한다. 일 예에서, 본원에 기술된 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 형성하도록 컨쥬게이션되기 이전에, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 화학식 HZ^3 -D의 화합물로서 기술될 수 있고, 여기서 HZ^3 -는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 반응성 아미노- 또는 히드록실기를 나타내고 (Z^3 가 각각 질소 또는 산소일 때), D는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔여부를 포함한다.

[0476] GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 예는

[0477] GLP-1 (1-37):

[0478] HDEFERHAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVKGR G (서열번호 1)

[0479] GLP-1 (7-37):

[0480] HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVKGR G (서열번호 2)

[0481] 를 포함하고, 이 서열은 GLP-1 (1-37) 폴리펩티드 서열의 아미노산 7번 내지 37번에 상응한다.

- [0482] 리라글루티드 (빅토자® (VICTOZA®); K26 리라글루티드)는 라이신 잔기 외부의 글루타밀 스페이서를 통해 C16 지방 (팔미트)산 사슬을 갖는 GLP-1 폴리펩티드 유사체이고,
- [0483] HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK(γ -Glu-팔미토일) EFWLVRGR G (서열번호 3)
- [0484] 로서 예시되며, 이 서열은 GLP-1 (1-37) 폴리펩티드 서열의 아미노산 7번 내지 37번의 유사체이다.
- [0485] 리라글루티드 단편 1:
- [0486] HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFWLVRGR G (서열번호 4)
- [0487] 리라글루티드 단편 2:
- [0488] EGTFTSDV SSYLEGQAAK EFWLVRGR G (서열번호 5)
- [0489] 리라글루티드 단편 3:
- [0490] TSDV SSYLEGQAAK EFWLVRGR G (서열번호 6)
- [0491] 리라글루티드 단편 4:
- [0492] AK EFWLVRGR G (서열번호 7)
- [0493] 듀라글루티드 (LY2189265, 트롤리시티® (TRULICITY®))는 2개의 동일한 디설파이드 결합된 사슬로 구성되는 분자로, 각각은 작은 펩티드 링커에 의해 변형된 인간 면역글로불린 G4 (IgG4) 중쇄 단편 (Fc)에 공유 결합된 인간 GLP-1 유사체 서열을 포함한다.
- [0494] GLP-1 유사체 서열은
- [0495] HEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFWLVKGG G (서열번호 8)
- [0496] 로서 예시된다.
- [0497] 면역글로불린 서열은
- [0498] ESK YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPLVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSLG (서열번호 9)
- [0499] 로서 예시된다.
- [0500] 작은 펩티드 링커는
- [0501] GGGGSGGGG SGGGSA (서열번호 10)
- [0502] 로서 예시된다.
- [0503] 듀라글루티드 (LY2189265, 트롤리시티®)의 하나의 단량체의 전체 서열은
- [0504] HEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFWLVKGG GGGGSGGGG SGGGSAESK YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPLVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSLG (서열번호 11)*
- [0505] 로서 예시된다.
- [0506] *디설파이드 브리지 위치:
- [0507] 55-55' 58-58' 90-150 90'-150' 196-254 196'-254'
- [0508] 엑세나티드 (바이에타® (BYETTA®), 바이두레온, 엑센던-4) 및 엑세나티드 LAR (GLP-1 부분이 동일함):
- [0509] HEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNNG PSSGAPPPS (서열번호 12)
- [0510] 타스포글루티드:
- [0511] HEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFWLVKXR (서열번호 13)

- [0512] 여기서 X는 2-메틸 알라닌이다.
- [0513] 릭시세나티드 (릭수미아® (LYXUMIA®)):
- [0514] HEGGFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNNG PSSGAPPSKK KKKK (서열번호 14)
- [0515] 여기서 T는 트레오닌이고, I는 이소류신이다.
- [0516] 알비글루티드 (탄제움® (TANZEUM®))은 17개의 디설파이드 브리지를 갖는 645개의 단백질원성 아미노산으로 구성된 폴리펩티드이다. 아미노산 1번 내지 30번 및 31번 내지 60번은 변형된 인간 GLP-1의 2개 사본을 구성한다.
- [0517] GLP-1 단편은
- [0518] HEGGFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLKGR (서열번호 15)
- [0519] 로서 예시된다.
- [0520] 알비글루티드의 전체 서열은
- [0521] HEGGFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLKGR HEGGFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLKGR DAHKSEVAHR FKDLGEEENFK ALVLI AFAQY
LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYEMADC CAKQEPERNE CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV
DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP KLDELDRDEGK ASSAKQRLKC ASLQKFGERA
FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTECCHGDL LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA
DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ
NCELFEQLGE YKFQNALVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSCKCKH PEAKRMPCAE DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES
LVNRRPCFSA LEVDETYVPK EFNAETTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD FAAFVEKCKC ADDKETCFAE
EGKKLVAASQ AALGL (서열번호 16)
- [0522] 로서 예시된다.
- [0523] 세마글루티드 (오젠펙® (OZEMPIC®)):
- [0524] H-Aib-EGTFTSDV SSYLEGQAAK(AEEAc-AEEAc- γ -Glu-17-카르복시헵타데칸오일) EFIAWLVRGR G (서열번호 17)
- [0525] 여기서 Aib는 α -아미노이소부티르산이다.
- [0526] GLP-1 유사체의 선별을 도 8에 도시하고 있다. 또한, Dods, R. L. and Donnelly, D. Bioscience Reports, 36(1) e2085 (2016년 1월 15일); 및 Li, Y *et al.* Reviews in Neurosciences, 27(7): 689-711 (2016) 참조.
- [0527] 일부 구현예에서, 글루카곤-유사 펩티드 2 (GLP-2) 또는 이의 유사체는 본원에 제공된 GLP-1 폴리펩티드 및 이의 유사체를 대신하여 사용될 수 있다. GLP-2 폴리펩티드 및 이의 유사체의 비-제한적인 예는
- [0528] GLP-2:
- [0529] HADGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD (서열번호 18)
- [0530] 테두글루티드 (가텍스® (GATTEX®)):
- [0531] HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD (서열번호 19)
- [0532] FE203799:
- [0533] HGDGSFSDEN1e[d-Phe]TILDLLAARDFINWLIQTKITD (서열번호 20)
- [0534] 글레파글루티드 (ZP1848):
- [0535] HEGGTFSSSEL ATILDALAAR DFIAWLIATK ITD-KKKKKK (서열번호 21)
- [0536] 엘시글루티드 (ZP1846):
- [0537] HGEFSFSSSELSTILDALAARDFI AWLIATKITDKKKKKK (서열번호 22)
- [0538] 임의의 상기 서열은 임의의 상기 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드에 존재할 수 있다. 예를 들면, 본원에 제공된 화합물은 인용된 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들

면, D는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔기를 포함하고, 여기서 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 본원에 제공된 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체와 적어도 80% 서열 동일성 (예로, 적어도 85%, 적어도 88%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%) 서열 동일성을 갖는다.

[0539] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 30개 내지 100개 아미노산의 길이이다. 예를 들면, 31개 내지 100개 아미노산의 길이, 35개 내지 100개 아미노산의 길이, 40개 내지 100개 아미노산의 길이, 50개 내지 100개 아미노산의 길이, 60개 내지 100개 아미노산의 길이, 70개 내지 100개 아미노산의 길이, 80개 내지 100개 아미노산의 길이, 90개 내지 100개 아미노산의 길이, 30개 내지 90개 아미노산의 길이, 30개 내지 80개 아미노산의 길이, 30개 내지 70개 아미노산의 길이, 30개 내지 60개 아미노산의 길이, 30개 내지 50개 아미노산의 길이, 30개 내지 40개 아미노산의 길이, 40개 내지 60개 아미노산의 길이, 50개 내지 70개 아미노산의 길이, 31개 내지 41개 아미노산의 길이 또는 31개 내지 50개 아미노산의 길이이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 50개 미만의 아미노산 길이이다. 예를 들면, 45개 미만의 아미노산 길이, 40개 미만의 아미노산 길이 또는 35개 미만의 아미노산 길이이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 30개 내지 300개 아미노산의 길이이다. 예를 들면, 31개 내지 300개 아미노산의 길이, 50개 내지 300개 아미노산의 길이, 80개 내지 300개 아미노산의 길이, 90개 내지 300개 아미노산의 길이, 100개 내지 300개 아미노산의 길이, 150개 내지 300개 아미노산의 길이 또는 200개 내지 300개 아미노산의 길이.

[0540] 특정한 핵산 또는 아미노산 서열 간의 서열 동일성 백분율 및 특정한 서열 식별 번호에 의해 언급된 서열은 다음과 같이 결정된다. 먼저, 핵산 또는 아미노산 서열은 BLASTN 버전 2.0.14 및 BLASTP 버전 2.0.14를 포함하는 BLASTZ의 유일한 버전으로부터의 BLAST 2 서열 (B12seq) 프로그램을 사용하여 특정한 서열 식별 번호에서 제시된 서열과 비교된다. 이러한 BLASTZ의 유일한 버전은 온라인으로 fr.com/blast 또는 ncbi.nlm.nih.gov에서 획득될 수 있다. B12seq 프로그램을 사용하는 방법을 설명하는 지침은 BLASTZ가 수반하는 리드미 파일에서 찾아볼 수 있다. B12seq는 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘 둘 중 하나를 사용하여 2개의 서열 간 비교를 수행한다. BLASTN은 핵산 서열을 비교하는데 사용되는 반면, BLASTP는 아미노산 서열을 비교하는데 사용된다. 2개의 핵산 서열을 비교하기 위하여, 옵션이 다음과 같이 설정된다: -i는 비교될 첫 번째 서열을 포함하는 파일에 설정되고 (예로, C:\#seq1.txt); -j는 비교될 두 번째 서열을 포함하는 파일에 설정되고 (예로, C:\#seq2.txt); -p는 BLASTN에 설정되고; -o는 임의의 원하는 파일명에 설정되고 (예로, C:\#output.txt); -q는 -1로 설정되고; -r은 2로 설정되고; 다른 옵션 모두는 이들의 디폴트 설정에 남겨둔다. 예를 들면, 다음의 명령어는 두 개의 서열 간 비교를 포함하는 출력 파일을 생성하는데 사용될 수 있다: C:\#B12seq -i c:\#seq1.txt -j c:\#seq2.txt -p blastn -o c:\#output.txt -q -1 -r 2. 2개의 아미노산 서열을 비교하기 위하여, B12seq의 옵션이 다음과 같이 설정된다: -i는 비교될 첫 번째 서열을 포함하는 파일에 설정되고 (예로, C:\#seq1.txt); -j는 비교될 두 번째 서열을 포함하는 파일에 설정되고 (예로, C:\#seq2.txt); -p는 BLASTP에 설정되고; -o는 임의의 원하는 파일명에 설정되고 (예로, C:\#output.txt); 다른 옵션 모두는 이들의 디폴트 설정에 남겨둔다. 예를 들면, 다음의 명령어는 두 개의 아미노산 서열 간 비교를 포함하는 출력 파일을 생성하는데 사용될 수 있다: C:\#B12seq -i c:\#seq1.txt -j c:\#seq2.txt -p blastp -o c:\#output.txt. 2개의 비교된 서열이 상동성을 공유하는 경우, 지정된 출력 파일은 정렬된 서열과 상동성의 영역을 제시할 것이다. 2개의 비교된 서열이 상동성을 공유하지 않는 경우, 지정된 출력 파일은 정렬된 서열을 제시하지 않을 것이다.

[0541] 일단 정렬되면, 둘 다의 서열에서 일치하는 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기가 제시되는 위치의 수를 계수함으로써 매칭의 수가 결정된다. 서열 동일성 백분율은 확인된 서열에서 제시된 서열의 길이 (예로, 서열번호 1) 또는 교합된 길이 (예로, 확인된 서열에서 제시된 서열로부터 100개의 연속적인 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기) 둘 중 하나에 의해 매칭의 수를 나누기하고, 이어서 결과 값에 100을 곱하기함으로써 결정된다. 예를 들면, 서열번호 1에 제시된 서열과 함께 정렬될 때 25개 매칭을 갖는 아미노산 서열은 서열번호 1에 제시된 서열과 95.6% 일치한다 (즉, $25/31 \times 100 = 80.6$). 서열 동일성 백분율 값이 가장 근접한 수로 반올림되는 점을 유의한다. 예를 들면, 75.11, 75.12, 75.13 및 75.14은 75.1로 반올림되는 반면, 75.15, 75.16, 7.17, 75.18 및 7.19은 7.2로 반올림된다. 또한, 길이 값은 항상 정수가 되는 점을 유의한다.

[0542] 본원에 제공되는 유사체는 예를 들면, 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체는 적어도 하나의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 갖는 변이체를 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체는 적어도 2개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 갖는 변이체를 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체는 적어도 3개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 갖는 변이체를 갖는다. 본원에 제공되는 유사체는 단편을 포함한다. 본원에 사용된 바, "단편"은 폴리펩티드에 적용될 때 보통 적어도 10개의 잔기, 더욱 전형적으로 적어도 20개의 잔기, 바람직하게 적어도 30개 (예로, 50개)의 잔기의 길이일 것이지만, 전체 온

전한 서열 미만이다. 유사체 (예로, 변이체 및 단편)는 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예로 자연 발생 또는 재조합 단백질의 효소적 소화, 정의된 단편을 인코딩하는 발현 벡터를 사용한 재조합 DNA 기법 또는 화학적 합성에 의해 생성될 수 있다.

[0543] 일부 구현예에서, 서열번호 1 내지 서열번호 22의 서열을 포함하는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체는 폴리펩티드의 컨주게이션되지 않은 유리 형태와 비교하여, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 지방족 모이어티 (예로, PEG 모이어티)에 컨주게이션될 때 생물학적으로 불활성이거나 약한 생물학적 활성만을 갖는다. 폴리펩티드는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 지방족 모이어티 (예로, PEG 모이어티)로부터 방출 이후에 이들의 생물학적 활성을 회복할 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 포유류 내에서 전구약물로서, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체가 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 지방족 모이어티 (예로, PEG 모이어티)로부터 방출될 때까지, 컨주게이션되지 않은 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체와 비교하여 불활성으로 유지되는 수행 능력을 갖는다. 일부 경우에, 도 9에 나타난 바와 같이 화합물 7 (폴리펩티드 리라글루티드가 PEG 모이어티에 컨주게이션됨)은 리라글루티드가 화합물 7의 지방족 모이어티 (예로, PEG 모이어티)로부터 방출될 때까지, 컨주게이션되지 않은 리라글루티드와 비교하여 불활성으로 유지된다 (실시예 11에서 실험 결과 및 논의 참조).

[0544] 중합체

[0545] 일부 구현예에서, 지방족 모이어티는 중합체일 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 중합체는 분지형 또는 선형이다. 예를 들면, 중합체는 2개 내지 100개의 말단 (예로, 2개 내지 80개, 2개 내지 75개, 2개 내지 60개, 2개 내지 50개, 2개 내지 40개, 2개 내지 35개, 2개 내지 25개, 2개 내지 10개, 2개 내지 5개, 4개 내지 20개, 5개 내지 25개, 10개 내지 50개, 25개 내지 75개, 3개 내지 6개 또는 5개 내지 15개의 말단)을 갖을 수 있다. 일부 구현예에서, 중합체는 2개 내지 5개, 4개 내지 6개, 5개 내지 6개 또는 3개 내지 6개의 말단을 갖을 수 있다. 일부 구현예에서, 중합체는 선형이고, 따라서 2개의 말단을 갖는다. 일부 구현예에서, 중합체의 하나의 말단은 본원에 제공된 화학식 중 어느 하나의 구조에 공유 결합된다.

[0546] 중합체는 예를 들면 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화된 폴리올), 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(β -히드록시산), 폴리(폴리 알코올), 폴리옥사졸린 또는 이들의 공중합체일 수 있다. 폴리알킬렌 글리콜은 선형 또는 분지형 중합체성 폴리에테르 폴리올을 포함한다. 이러한 폴리알킬렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리부틸렌 글리콜 및 이들의 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 다른 예시적인 구현예는, 예를 들면 쉬어워터사의 카탈로그 "Polyethylene glycol and Derivatives for Biomedical Applications"(2001)와 같은 시판 공급자 카탈로그에 열거되어 있다.

[0547] 일부 구현예에서, 중합체성 폴리에테르 폴리올은 약 0.1 kDa 내지 약 100 kDa의 평균 분자량을 갖는다. 예를 들면, 중합체성 폴리에테르 폴리올은 약 500 Da 내지 약 100,000 Da 이상의 분자량을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 중합체의 분자량은 약 500 Da 내지 100,000 Da일 수 있다. 예를 들면, 본원에 사용된 중합체는 약 100,000 Da, 95,000 Da, 90,000 Da, 85,000 Da, 80,000 Da, 75,000 Da, 70,000 Da, 65,000 Da, 60,000 Da, 55,000 Da, 50,000 Da, 45,000 Da, 40,000 Da, 35,000 Da, 30,000 Da, 25,000 Da, 20,000 Da, 15,000 Da, 10,000 Da, 9,000 Da, 8,000 Da, 7,000 Da, 6,000 Da, 5,000 Da, 4,000 Da, 3,000 Da, 2,000 Da, 1,000 Da, 900 Da, 800 Da, 700 Da, 600 Da 및 500 Da의 분자량을 갖을 수 있다. 일부 구현예에서, 중합체의 분자량은 약 500 Da 내지 약 50,000 Da이다. 일부 구현예에서, 중합체의 분자량은 약 500 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 중합체의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 중합체의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 중합체의 분자량은 약 10,000 Da 내지 약 40,000 Da이다.

[0548] 일부 구현예에서, 중합체는 선형 또는 분지형 폴리(에틸렌 글리콜)이다.

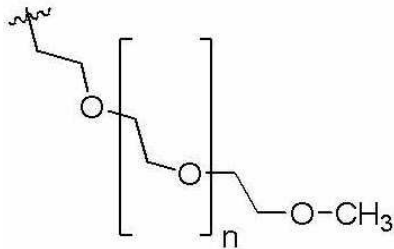
[0549] 일부 구현예에서, 폴리(에틸렌 글리콜) 분자는 선형의 중합체이다. 선형의 PEG는 하나의 말단에서 알킬화 (예로, 메틸화 또는 에틸화)될 수 있지만, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 컨주게이트에 비-유도체화된 히드록실 형태의 유리 말단을 사용하여 도입될 수 있다. 직쇄 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 100,000 Da일 수 있다. 예를 들면, 본원에 사용된 직쇄 PEG는 약 100,000 Da, 95,000 Da, 90,000 Da, 85,000 Da, 80,000 Da, 75,000 Da, 70,000 Da, 65,000 Da, 60,000 Da, 55,000 Da, 50,000 Da, 45,000 Da, 40,000 Da, 35,000 Da, 30,000 Da, 25,000 Da, 20,000 Da, 15,000 Da, 10,000 Da, 9,000 Da, 8,000 Da, 7,000 Da, 6,000 Da, 5,000 Da, 4,000 Da, 3,000 Da, 2,000 Da 및 1,000 Da의 분자량을 갖을 수 있다. 일부 구현예에서, 직쇄 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 50,000 Da이다. 일부 구현예에서, 직쇄 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약

40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 직쇄 PEG의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 직쇄 PEG의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 20,000 Da이다.

[0550] 일부 구현예에서, 폴리(에틸렌 글리콜) 분자는 분지형 중합체이다. 예를 들면, 분지형 PEG는 PEG가 합성되었던 방법에 의존하여 V-형태 또는 T-형태일 수 있다. 분지쇄 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 100,000 Da일 수 있다. 예를 들면, 본원에 사용된 분지쇄 PEG는 약 100,000 Da, 95,000 Da, 90,000 Da, 85,000 Da, 80,000 Da, 75,000 Da, 70,000 Da, 65,000 Da, 60,000 Da, 55,000 Da, 50,000 Da, 45,000 Da, 40,000 Da, 35,000 Da, 30,000 Da, 25,000 Da, 20,000 Da, 15,000 Da, 10,000 Da, 9,000 Da, 8,000 Da, 7,000 Da, 6,000 Da, 5,000 Da, 4,000 Da, 3,000 Da, 2,000 Da 및 1,000 Da의 분자량을 갖을 수 있다. 일부 구현예에서, 분지쇄 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 50,000 Da이다. 일부 구현예에서, 분지쇄 PEG의 분자량은 약 1,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 분지쇄 PEG의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 40,000 Da이다. 일부 구현예에서, 분지쇄 PEG의 분자량은 약 5,000 Da 내지 약 20,000 Da이다.

[0551] 일부 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 (선형 또는 분지형)은 약 500 Da 내지 약 40,000 Da, 약 1,000 Da 내지 약 30,000 Da, 약 1,000 Da 내지 약 20,000 Da, 약 5,000 Da 내지 약 20,000 Da의 평균 분자량을 갖는다.

[0552] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 중합체 (예로, 폴리에틸렌 글리콜)은 다음의 구조식을 갖는다:



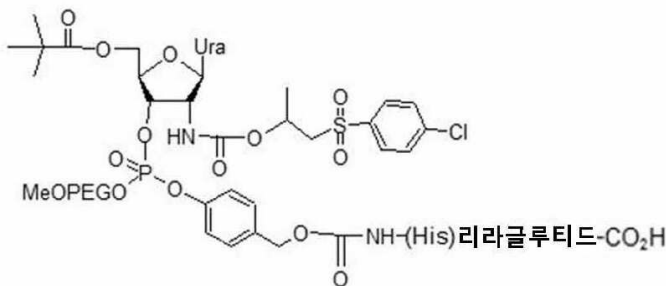
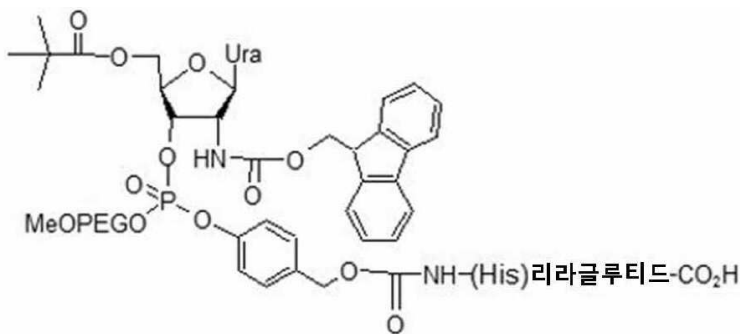
[0553]

[0554] 일부 구현예에서, n은 1 내지 1,000, 1 내지 800, 1 내지 300 또는 1 내지 100의 정수이다. 일부 구현예에서, n은 10, 20, 50, 100, 200, 250, 300, 500, 600 및 1000으로부터 선택된다.

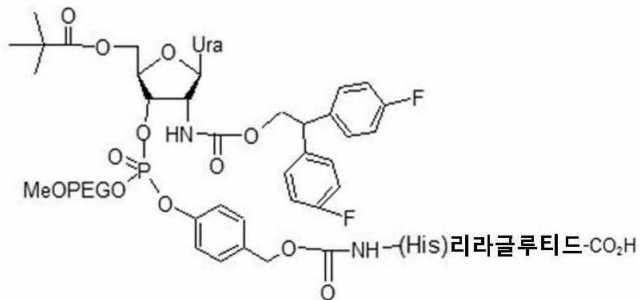
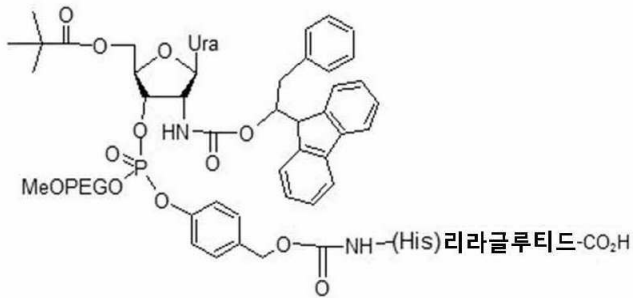
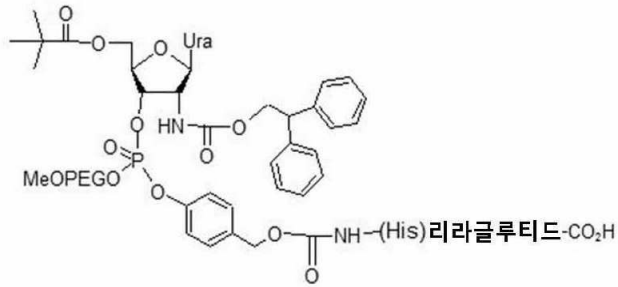
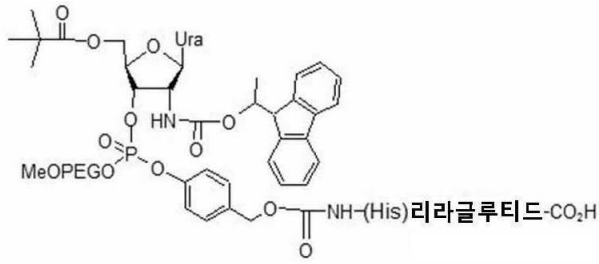
[0555] 적합한 중합체의 추가의 예는 예를 들면 Chen. S. *et al.* Polymer 51 (2010) 5283-5293에서 찾아볼 수 있고, 이는 본원에서 이의 전문이 참고문헌으로 통합된다.

[0556] 예시적인 화합물

[0557] 본원에 제공된 화합물의 비-제한적인 예는



[0558]



[0559]

포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 메탄설폰네이트, 프로판설폰네이트, 나프탈렌-1-설폰네이트, 나프탈렌-2-설폰네이트, 만델레이트 및 기타 염을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 염산 및 브롬산과 같은 미네랄 산으로 형성된 염 그리고 특히 말레산과 같은 유기산으로 형성된 염을 포함한다.

[0565] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 형성하는데 공통적으로 채용되는 염기는 소듐, 포타슘 및 리튬을 포함한 알칼리 금속의 수산화물; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속의 수산화물; 알루미늄 및 아연과 같은 기타 금속의 수산화물; 암모니아; 유기 아민 예컨대 치환되지 않은 또는 히드록실-치환된 모노-, 디-, 또는 트리-알킬아민, 디시클로헥실아민; 트리틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-OH-(C1-C6)-알킬아민) 예컨대 N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 몰포린; 티오몰포린; 피페리딘; 피롤리딘; 및 아르기닌 및 라이신 등과 같은 아미노산을 포함한다.

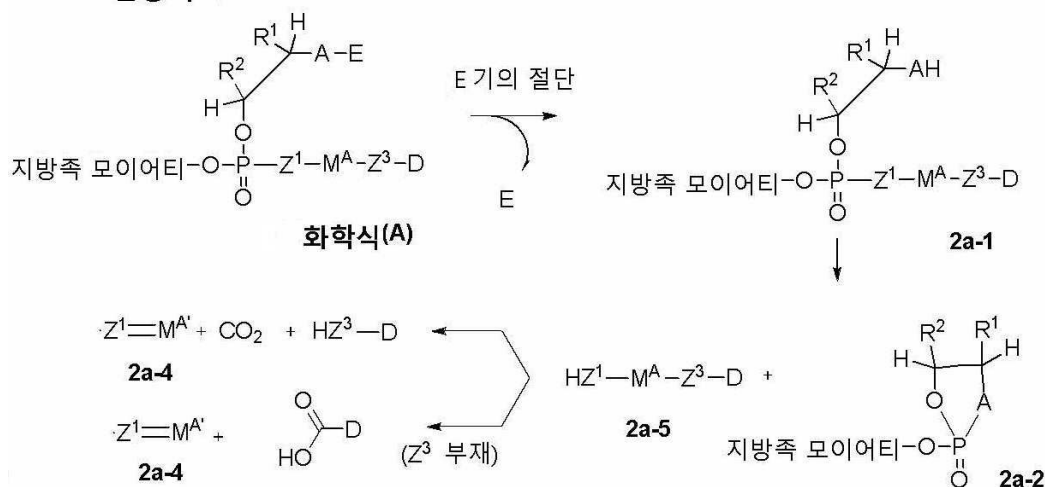
[0566] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 단리된다.

[0567] 일부 구현예에서, 본 출원은 본원에 기술된 과정 중 어느 하나에 의해 제조되는 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0568] 가수분해 연쇄반응

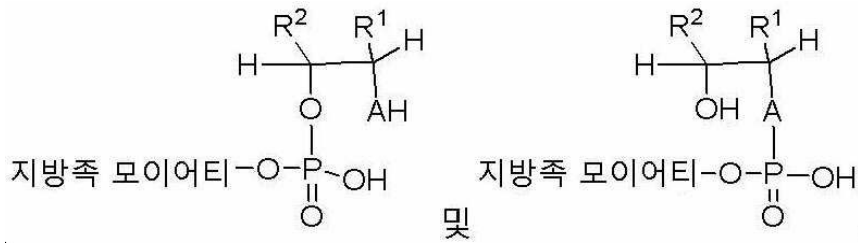
[0569] 본원에 제공된 컨쥬게이트는 유리하게 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 약물의 방출은 생리학적 조건 하에서 발생한다. 일부 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 화학 결합의 선택적인 절단을 거친다. 임의의 특정한 이론에 구애받지 않고, 컨쥬게이트는 다음의 반응식에 기술된 메커니즘 중 어느 하나에 따라 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.

반응식 4



[0570]

[0571] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 반응식 4에 기술된 바와 같이 가수분해 연쇄반응을 거치고, 생물학적 활성을 갖는 약물 HZ³-D 또는 HO-(C=O)-D를 방출할 수 있다. 반응식 4와 관련하여, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이 본원에 기술된 바와 같이 생리학적 pH, 산성 pH 또는 효소적 조건이 될 때, 모이어티 E는 선택적으로 절단되어, 반응성 친핵성 기 -AH (예로, -OH)를 갖는 화합물 2a-1을 남기고, 이는 다시 인 원자와 반응하여 고리상 화합물 2a-2 및 자가-희생기 M^A를 포함하는 화합물 2a-5의 형성을 유도한다. 화합물 2a-5에서 자가-희생기의 분해는 M^A 기를 포함하는 화합물 2a-4 및 생물학적 활성을 갖는 약물 HZ³-D 또는 HO-(C=O)-D의 형성을 유도한다. 고리상 포스포트리에스테르 2a-2는 생리학적 pH에서 추가로 가수분해되어, 5-원 고리의 개방 및 이성질체성 포스포디에스테르 둘 다의 형성을 유도할 수 있다:

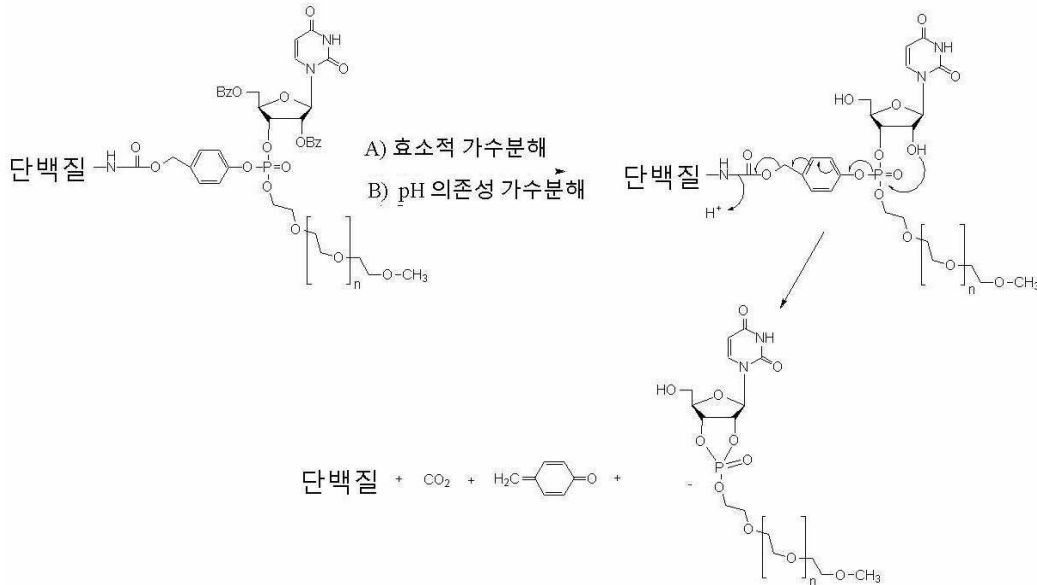


[0572]

[0573]

일부 구현예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 반응식 5에 기술된 바와 같이 가수분해 연쇄반응을 거치고, 생물학적 활성을 갖는 약물을 방출할 수 있다.

반응식 5

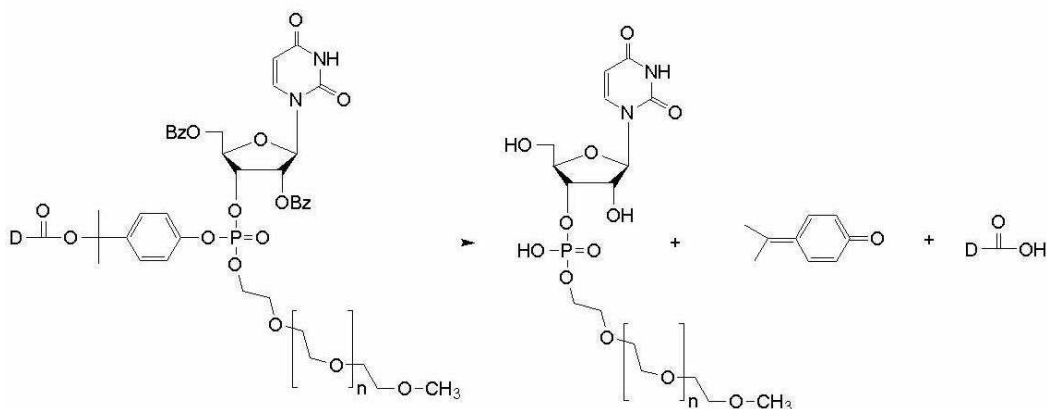


[0574]

[0575]

일부 구현예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 반응식 6에 기술된 바와 같이 가수분해 연쇄반응을 거치고, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체를 방출할 수 있다.

반응식 6



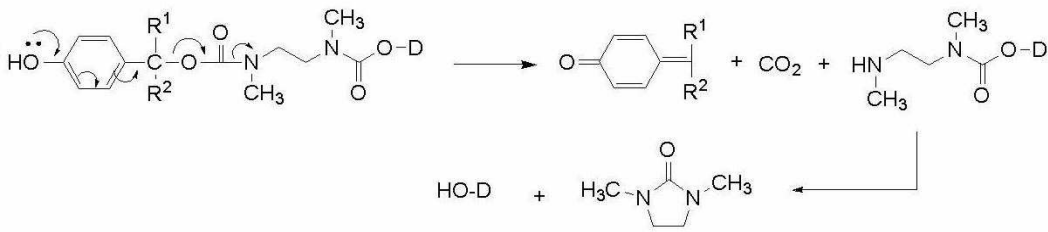
- 1) 이것은 Z¹ 및 Z²가 산소이고, Z³가 부재할 때의 경우이다.
- 2) D 상에 존재하는 작용기는 카르복실이다.
- 3) 이로부터 형성된 이차 또는 삼차 에스테르는 가수분해에 대해 벤조일보다 안정하고 - 방출 역학은 Bz 가수분해의 역학에 의존한다.

[0576]

[0577]

일부 구현예에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 M^A가 화학식 (i)의 기일 때, 반응식 7에 나타낸 메커니즘에 따라 방출 연쇄반응이 발생할 수 있다:

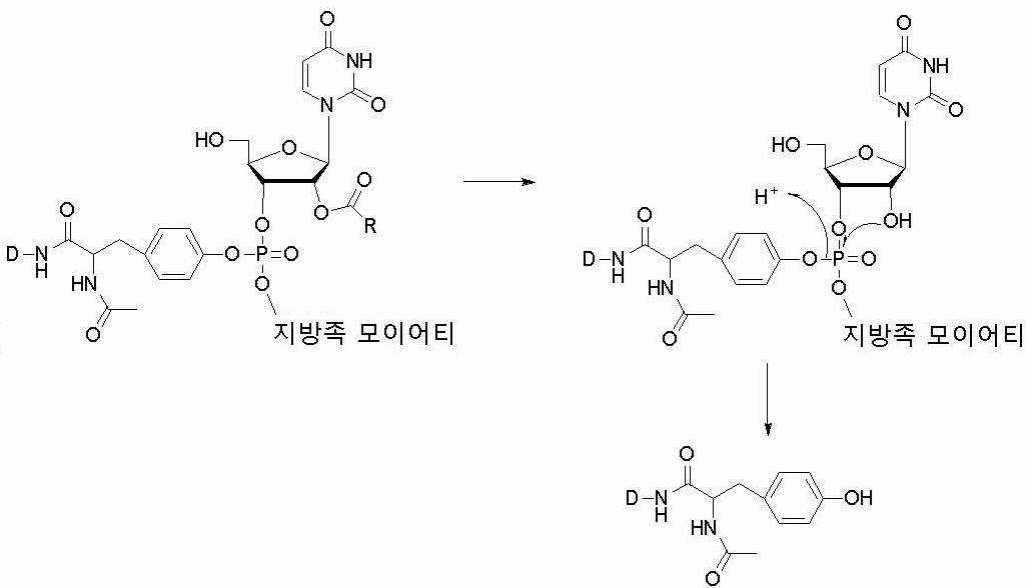
반응식 7



[0578]

[0579] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 M^A가 화학식 (1)의 안정한 디라디칼일 때, 반응식 8에 나타난 메커니즘에 따라 방출 연쇄반응이 발생할 수 있다.

반응식 8

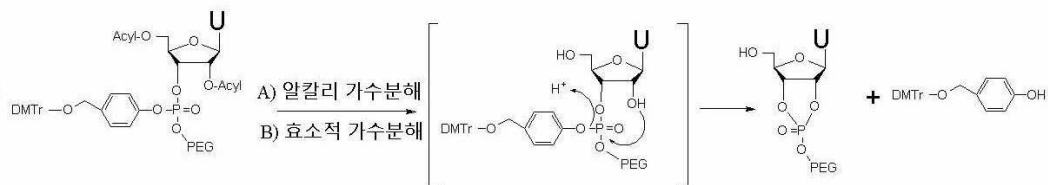


[0580]

[0581] 절단 반응 비율의 연구를 위한 예시적인 방법

[0582] 절단가능한 아실기를 포함하는 켈쥬게이트로부터 생물학적 활성을 갖는 약물의 방출 정도를 연구하는 예시적인 방법은 다음의 반응식에서 나타낸다. 반응식에 도시된 임의의 화합물의 일부 구현예에서, U는 선택적으로 치환된 우라실이다.

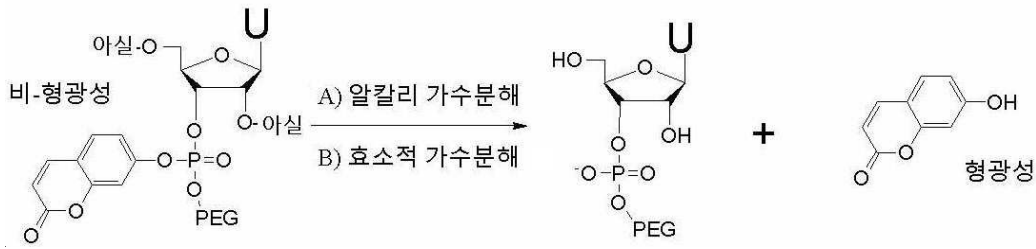
반응식 9



[0583]

[0584] 반응식 9와 관련하여, 포스포디에스테르의 절단은 역상 (RP) HPLC 분리 및 방출된 DMTr-히드록시벤질 알코올의 정량화로 이어진다.

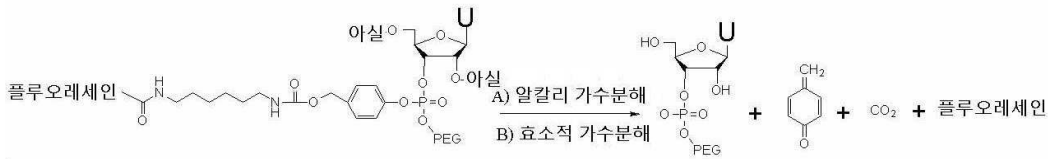
반응식 10



[0585]

[0586] 반응식 10과 관련하여, 방출 반응의 진행은 현상되는 엠펠리페론 형광을 관찰함으로써 모니터링될 수 있다.

반응식 11



[0587]

[0588] 반응식 11과 관련하여, 고분자량 출발 물질로부터 형광의 소멸 및 형광성 저분자량 산물의 형성은 젤 투과 크로마토그래피를 사용하여 플루오레세인 검출로 모니터링될 수 있다.

[0589]

제조 방법

[0590]

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물

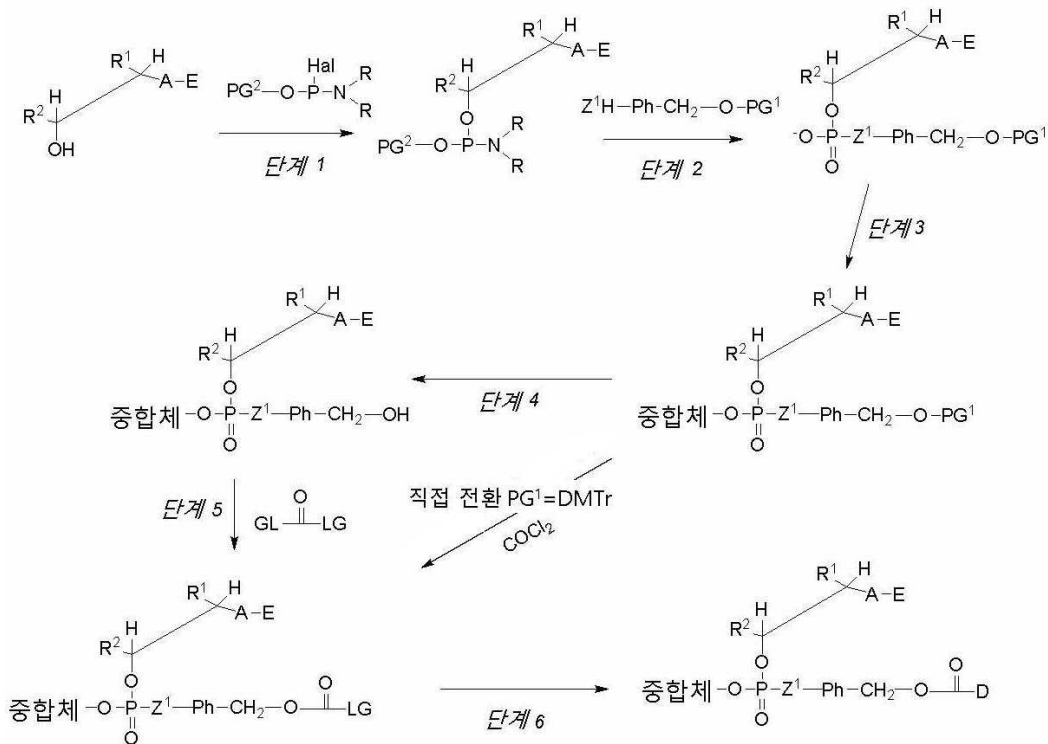
[0591]

본원에 제공된 화합물은 국제특허출원 PCT/IB2018/051579 (WO 2018/163131)에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조될 수 있고, 이는 본원에 전문이 참고문헌으로 통합된다.

[0592]

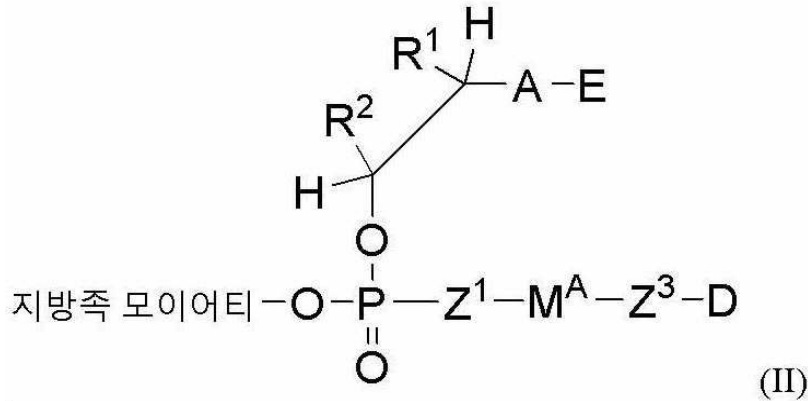
본 발명의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 예시적인 합성 방법은 하기에 기술된다.

반응식 12



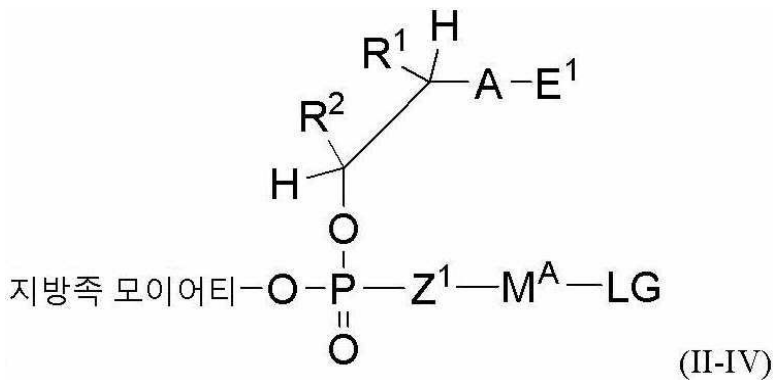
[0593]

[0594] 일부 구현예에서, 본 출원은 화학식 (II)의 화합물



[0595]

[0596] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서, 화학식 (II-IV)의 화합물



[0597]

[0598] 을 화학식 $\text{HZ}^3\text{-D}$ 의 생물학적 활성을 갖는 약물과 반응시키는 단계를 포함하고,

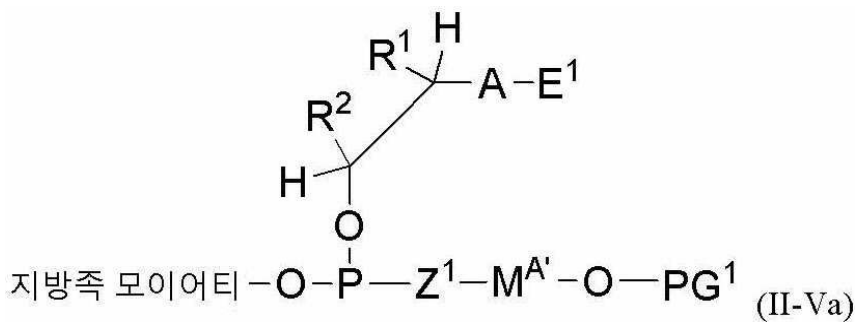
[0599] 여기서 R^1 , R^2 , Z^1 , Z^3 , D , M^{A} , A , E , E^1 , LG 및 지방족 모이어티는 본원에 기술된 바와 같은, 방법을 제공한다.

[0600] 일부 구현예에서, 반응은 수용성 용매에서 수행된다.

[0601] 일부 구현예에서, 반응은 0.1 내지 0.5 M 포스페이트 완충액, HEPES (4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산) 또는 카보네이트 완충액에서 수행된다. 일부 구현예에서, 반응은 약 0°C 내지 약 실온에서 pH 약 7.2 내지 약 8.5로 약 30분 내지 약 12시간 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 반응은 상온에서 수행된다.

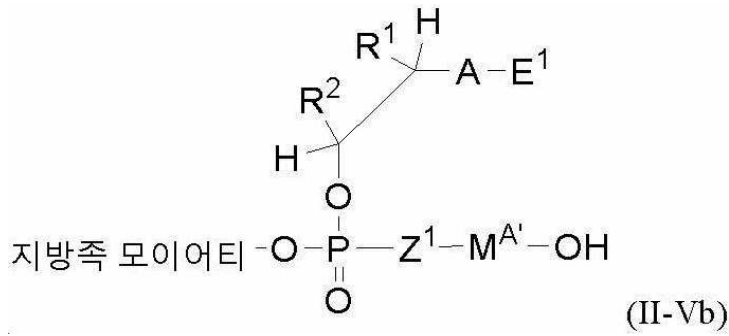
[0602] 일부 구현예에서, 화학식 (II-IV)의 화합물은

[0603] (i) 화학식 (II-Va)의 화합물



[0604]

[0605] 을 탈보호하여 화학식 (II-Vb)의 화합물을 획득하는 단계; 및



[0606]

[0607] (ii) 화학식 (II-Vb)의 화합물을 이탈기를 포함하는 화합물과 반응시켜 화학식 (II-Vb)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

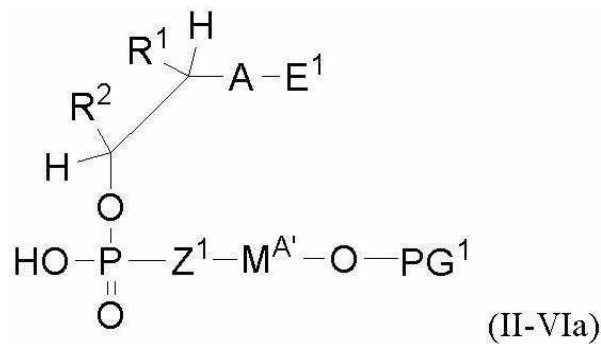
[0608] 일부 구현예에서, 탈보호 단계는 화학식 (II-Va)의 화합물을 산으로 처리하는 것을 포함한다.

[0609] 일부 구현예에서, 이탈기를 포함하는 화합물은 활성화된 카보네이트이다. 예를 들면, 활성화된 카보네이트는 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (Vc) 또는 화학식 (Vd)의 화합물을 갖는다:



[0610]

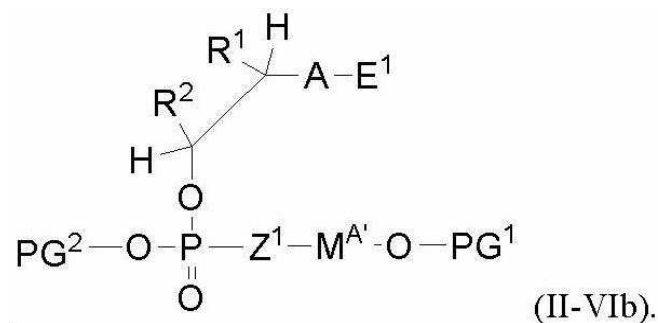
[0611] 일부 구현예에서, 화학식 (II-Va)의 화합물은 화학식 (II-VIa)의 화합물을 반응성 히드록실기를 포함한 지방족 모이어티 (예로, 중합체)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:



[0612]

[0613] 일부 구현예에서, 반응은 활성화 시약 (예로, 포스페이트와 화학량으로 반응하여 혼합된 무수물을 형성하고, 이는 다시 예로 중합체의 OH 기와 최종적으로 반응하는 메틸이미다졸리드로 전환되는 시약)의 존재 하에 수행된다. 일부 구현예에서, 활성화 시약은 메시틸렌 설포닐 염화물, 메시틸렌 설포닐 니트로 트리아졸 (MSNT) 또는 토실 염화물이다.

[0614] 일부 구현예에서, 화학식 (II-VIa)의 화합물은 화학식 (II-VIb)의 화합물을 탈보호함으로써 제조된다:

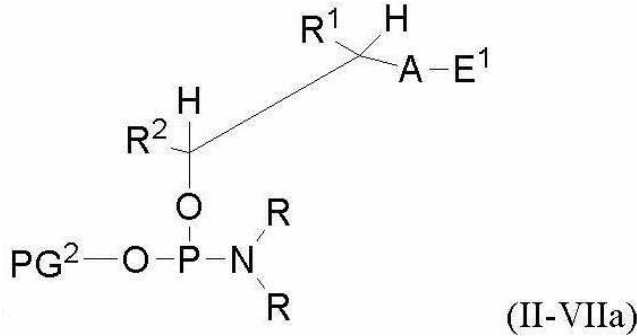


[0615]

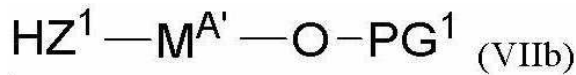
[0616] 일부 구현예에서, 탈보호 단계는 포스페이트 보호기 PG¹가 선택적으로 제거되어 화학식 (II-VIa)의 화합물을 수득하도록 수행된다.

[0617] 일부 구현예에서, 탈보호 단계는 염기의 존재 하에 수행된다. 일부 구현예에서, 염기는 디이소프로필에틸아민 또는 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]온덱-7-엔 (DBU) 또는 트리에틸아민이다.

[0618] 일부 구현예에서, 화학식 (II-VIb)의 화합물은 화학식 (II-VIIa)의 화합물



[0619] 을 화학식 (II-VIIb)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되고,
 [0620]

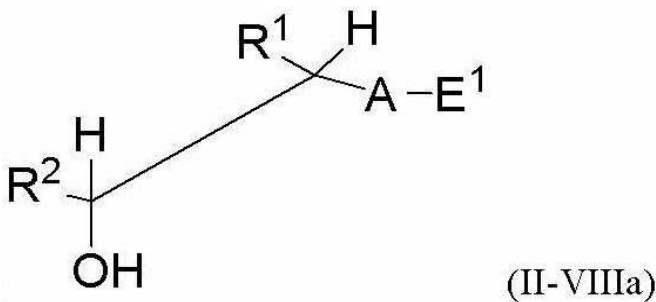


[0621] 여기서 각각의 R은 독립적으로 C₁-C₆-알킬이거나, 2개의 R-기가 연결되어 이들이 결합된 N과 다함께 5- 또는 6-원 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 각각의 R은 이소프로필이다. 일부 구현예에서, 2개의 R-기는 다함께 몰포린 고리를 형성한다.
 [0622]

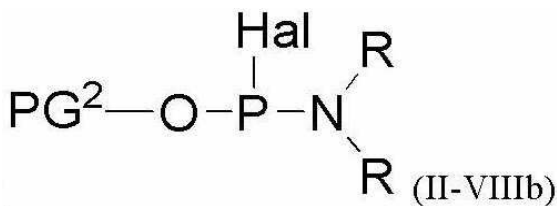
[0623] 일부 구현예에서, 반응은 활성화 시약의 존재 하에 수행된다. 예를 들면, 활성화 시약은 트리아졸, 2-에틸티오 테트라졸, 2-벤질티오 테트라졸, 4,5-디시아노이미다졸, 활성화인자 42, 피리디늄 염산화물 및 피리디늄 트리플루오로아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0624] 일부 구현예에서, 이 반응의 단계 2는 산화 시약의 존재 하에 수행된다. 예를 들면, 산화 시약은 인 원자를 산화 상태 P⁺³부터 산화 상태 P⁺⁵로 산화시킨다. 산화 시약의 예는 요오드, 수소 과산화물, t-부틸 수소 과산화물 또는 아세톤 과산화물을 포함한다.

[0625] 일부 구현예에서, 화학식 (II-VIIa)의 화합물은 화학식 (II-VIIIa)의 화합물



[0626] 을 화학식 (II-VIIIb)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되고,
 [0627]



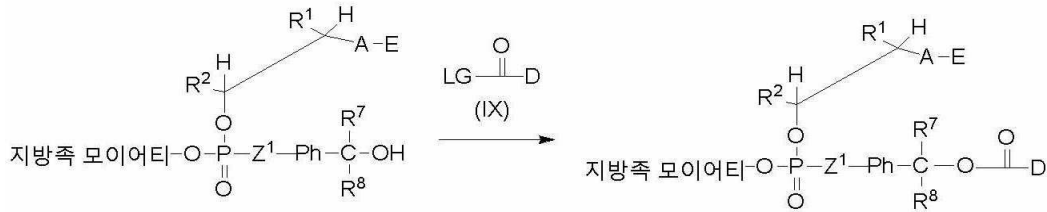
[0628] 여기서 Hal은 할로젠 원자 (예로, Cl, Br 또는 I)이고, R은 본원에 기술된 바와 같다. 일부 구현예에서, Hal은
 [0629]

C1이다.

[0630] 일부 구현예에서, 반응은 염기의 존재 하에 수행된다.

[0631] 일부 구현예에서, Z³가 부재할 때 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-Vb)의 화합물로부터, 예를 들면 반응식 13에 따라 제조될 수 있다:

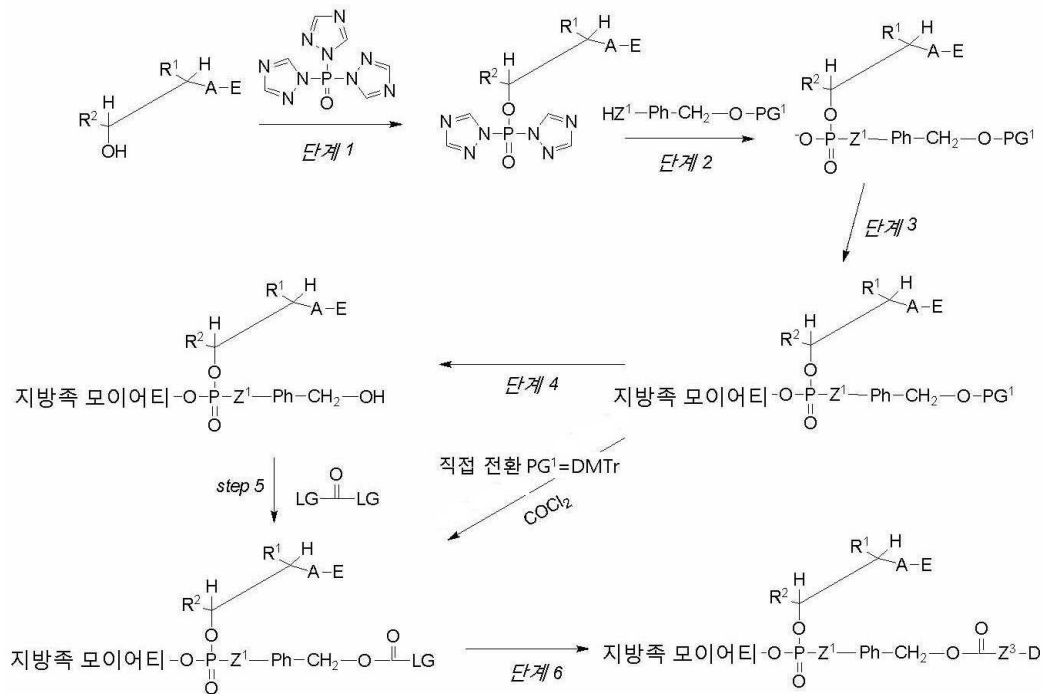
반응식 13



[0632]

[0633] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 반응식 14에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

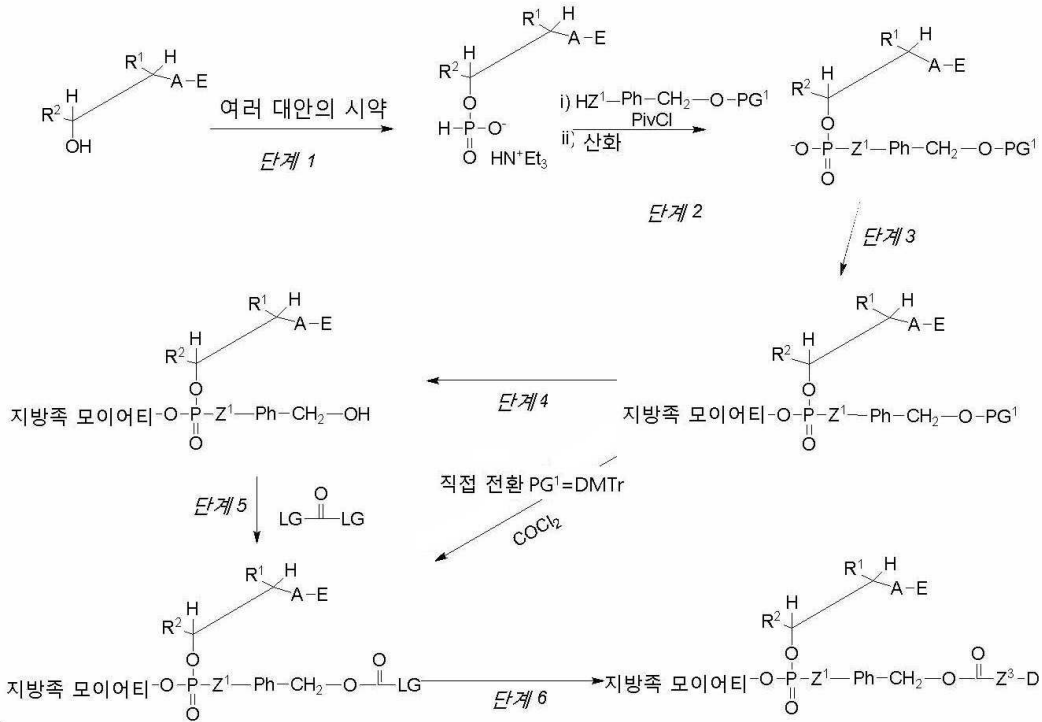
반응식 14



[0634]

[0635] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 반응식 15에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

반응식 15

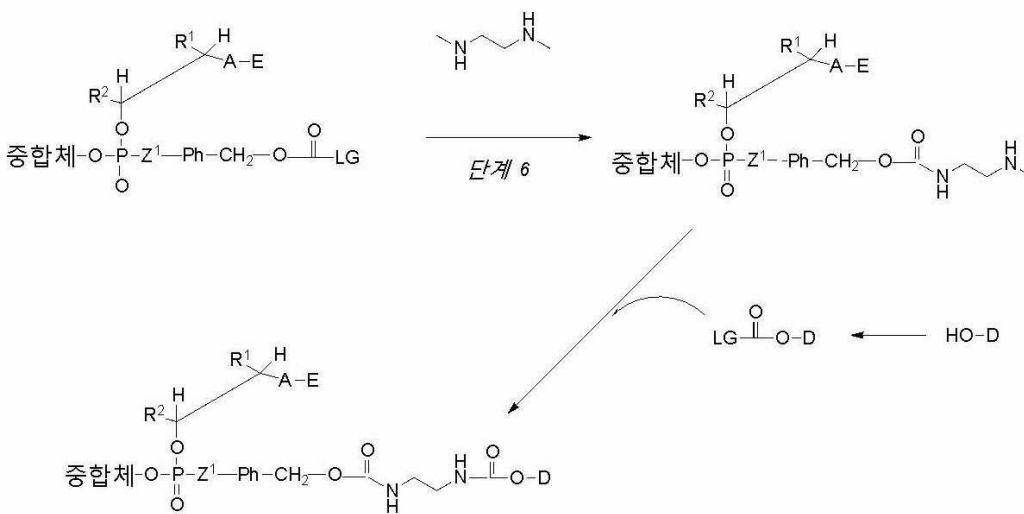


[0636]

[0637]

일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 반응식 16에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

반응식 16

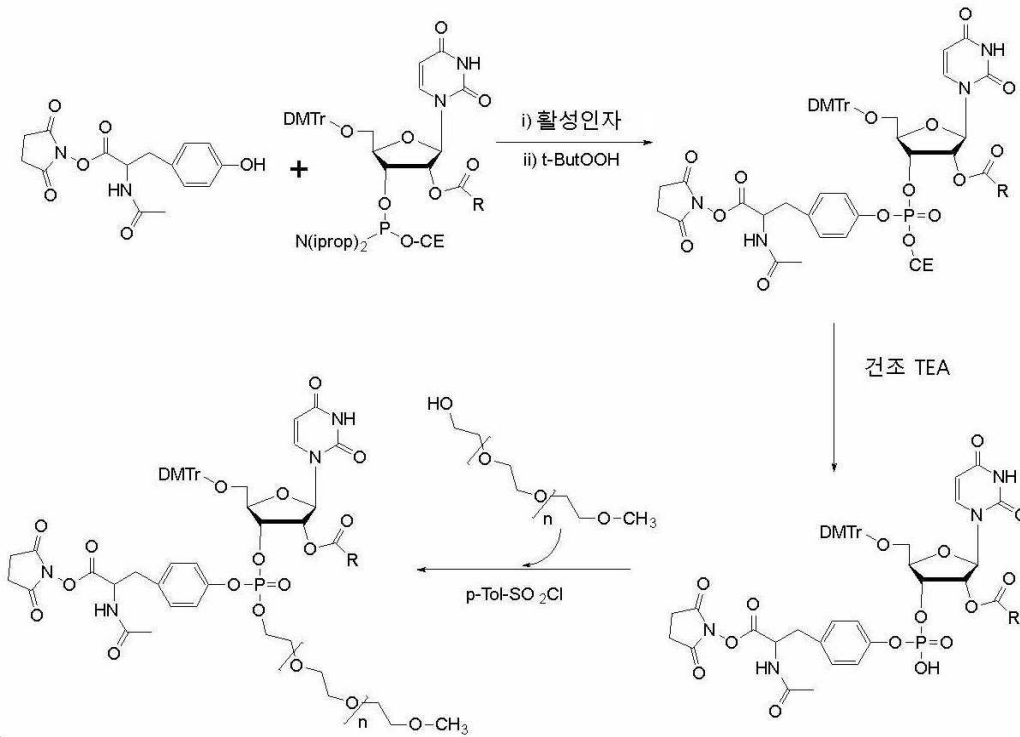


[0638]

[0639]

일부 구현예에서, M^A가 화학식 (k-1)의 안정한 디라디칼일 때, 화학식 (II)의 화합물은 반응식 17에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

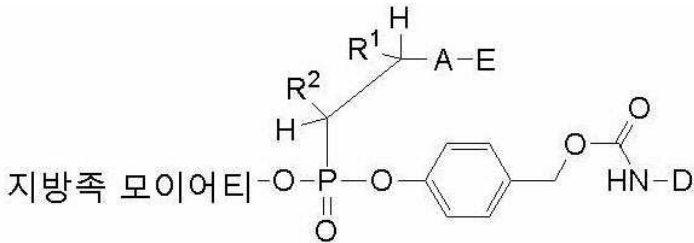
반응식 17



[0640]

[0641]

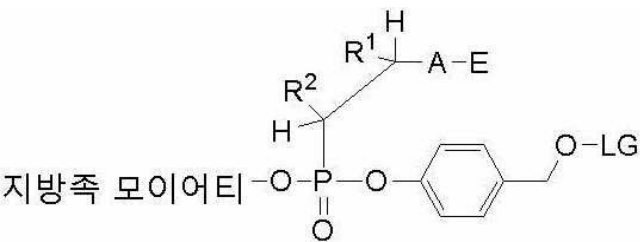
일부 구현예에서, 본 출원은 하기 화학식



[0642]

[0643]

을 갖는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서, 지방족 모이어티 R^1 , R^2 , A, E, 및 D는 본원에 기술된 바와 같고, 하기 화학식

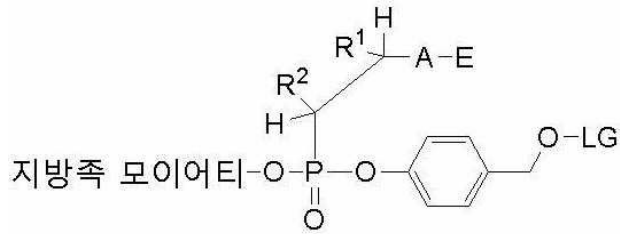


[0644]

[0645]

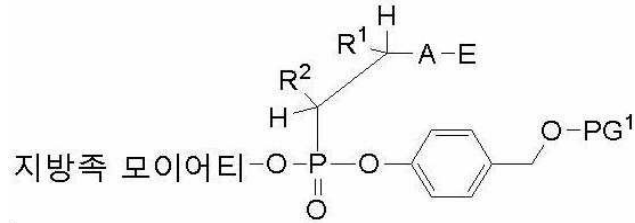
의 화합물을 본원에 기술된 바와 같은 화학식 HZ³-D의 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 LG는 본원에 기술된 바와 같은 이탈기인, 방법을 제공한다.

[0646] 일부 구현예에서, 화학식



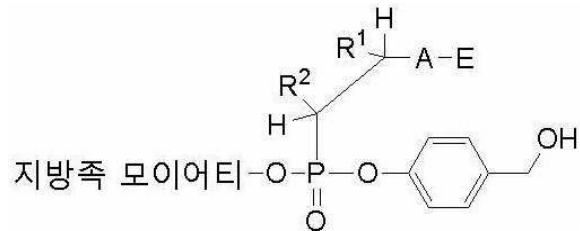
[0647]

[0648] 의 화합물은 (i) 화학식



[0649]

[0650] 의 화합물을 탈보호하여 화학식

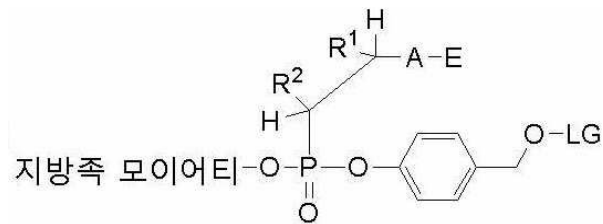


[0651]

[0652] 의 화합물을 획득하고, 여기서 PG1은 본원에 기술된 바와 같은 보호기인, 단계; 및

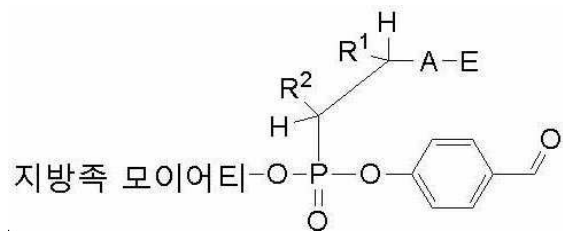
[0653] (ii) 단계 (i)에서 획득된 화합물을 본원에 기술된 바와 같은 이탈기를 포함하는 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 획득된다.

[0654] 일부 구현예에서, 화학식



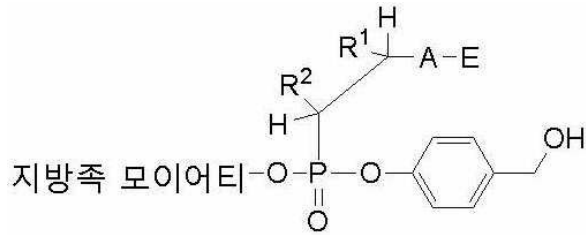
[0655]

[0656] 의 화합물은 (i) 화학식



[0657]

[0658] 의 화합물을 환원시켜 화학식



[0659]

[0660] 의 화합물을 획득하는 단계; 및

[0661] (ii) 단계 (i)에서 획득된 화합물을 본원에 기술된 바와 같은 이탈기를 포함하는 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 획득된다. 단계 (i)의 환원화를 수행할 적합한 시약의 예는 이에 한정되는 것은 아니지만 NaBH_4 및 LiAlH_4 을 포함한다.

[0662] 출발 물질, 중간물 및 산물의 적합한 합성 방법은 *Advances in Hetrocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Hetrocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (*Journal of Hetrocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, *et al.* (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010); Katritzky *et al.* (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 제 2판, 2004); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 제 6판. (Wiley, 2007); Trost *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991)과 같은 참고문헌 출처를 포함하는 문헌을 참고하여 확인될 수 있다.

[0663] 본원에 제공된 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호가 관여할 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들면 P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 제 4판, Wiley & Sons, Inc., New York (2006)에서 찾아볼 수 있다. 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드와 관련된 화학 및 보호기 전략은 *Methods in Molecular Biology - Oligonucleotide Synthesis*, Piet Herdewijn 편집, Humana Press Inc. 2005 및 *Protocols for Oligonucleotide Conjugate*, Sudhir Agrawal 편집, Humana Press Inc. 1994에서 찾아볼 수 있다. 적합한 출발 물질 및 중간물은 다양한 시판 출처로부터 쉽게 입수가 가능하다.

[0664] 본 발명의 화합물을 사용하는 방법

[0665] 질환 또는 병태를 치료하는 방법

[0666] 일부 구현예에서, 본 발명은 질환, 장애 또는 병태를 포유류 (예로, 치료가 필요한 인간)에서 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0667] 예를 들면, 본 발명의 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 대상체에게 투여에 의해 유리하게 치료되는 질환 또는 병태의 치료에 유용하다.

[0668] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 예를 들면 대상체의 식욕을 조절하거나 억제함으로써, 대상체에 의한 음식 섭취를 감소시키는데 유용하다.

[0669] 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 비만이다.

[0670] 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 당뇨병이고, 이는 제 1형, 제 2형, 임신, 외과적으로 유도된 및 화학적으로 유도된 당뇨병 그리고 성인의 잠복성 자가면역 당뇨병 (LADA 또는 제 1.5형 당뇨병)을 포함한다.

[0671] 조합 요법

[0672] 하나 이상의 추가적인 약제학적 제제 또는 치료 방법은 본원에 기술된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해 본원에 기술된 컨주게이트 중 어느 하나와 조합으로 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 단일 용량 형태로 본 발명의 화합물과 조합될 수 있거나, 제제가 별도의 용량 형태로서 동시적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0673] 본 발명의 화합물과 조합으로 사용을 위해 고려되는 적합한 추가적인 약제학적 제제는 본원에 기술된 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체 중 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0674] 추가적인 제제의 비-제한적인 예는 인슐린 (예로, 신속-작용 인슐린 (수분 이내에 효과를 발휘하고 2 내지 4시

간 지속됨); 규칙적 또는 단기-작용 인슐린 (30분 이내에 효과를 발휘하고 3 내지 6시간 지속됨); 중간-작용 인슐린 (1 내지 2시간에 효과를 발휘하고 최대 18시간 지속됨); 장기-작용 인슐린 (1 내지 2시간에 효과를 발휘하고 24시간 넘게 지속됨); 초장기-작용 인슐린 (1 내지 2시간에 효과를 발휘하고 42시간 지속됨); 아프레자® (흡입 인슐린); 트레시바® (인슐린 데글루텍 및 인슐린 아스파트 주사); 라이조텍® 70/30 (인슐린 데글루텍 및 인슐린 아스파트 주사); 레베미르® (인슐린 데테미르); 란투스® (인슐린 글라르진); 바이에타® (엑세나티드, 엑센텐-4); 빅토자® (리라글루티드); 삭센다® (리라글루티드); 알비글루티드® (탄중, 에페르잔); 트롤리시티® (듀라글루티드); 오젠퍍® (세마글루티드); 췌장에 의한 인슐린 생산을 증가시키는 약물, 클로르프로파미드 (디아비네스®), 글리메프리드 (아마릴®), 글리피지드 (글루코트롤®), 글리부리드 (다이아베타®, 글리나제®), 나테글리니드 (스타릭스®) 및 레파글리니드 (프라딘®)를 포함함; 창자에 의한 당 흡수를 감소시키는 약물, 예컨대 아카보스 (프레코스®) 및 미글리톨 (글리셋®); 신체가 인슐린 사용하는 방식을 개선하는 약물, 예컨대 피오글리타존 (엑토스®) 및 로시글리타존 (아반디아®); 메트포르민 (글루코파지®)과 같은, 간에 의한 당 생산을 감소시키고, 인슐린 저항성을 개선하는 약물; 췌장에 의한 인슐린 생산 또는 이의 혈액 수준을 증가시키고/거나, 간으로부터 당 생산을 감소시키는 약물, 알로글립틴 (네시나®), 듀라글루티드 (트롤리시티®), 리나글립틴 (트라드젠타®), 엑세나티드 (바이에타®, 바이두레온®), 리라글루티드 (빅토자®), 릭시세나티드 (에드릭신®), 삭사글립틴 (온글리자®), 시타글립틴 (자누비아®) 및 세마글립틴 (오젠퍍®)을 포함함; 신장에 의한 포도당 재흡수를 차단하고 소변에서 포도당 배출을 증가시키는 약물, 나트륨-포도당 공동-운반체 2 (SGLT2) 저해제, 카나글리포진 (인보카나®), 다파글리플로진 (파르지가®) 및 엠파글리플로진 (자르디안스®)을 포함함; 프람리니티드 (심린®); 엠파글리프로진/리나글립틴 (글릭삼비®); 오를리스타 (제니칼®); 로르카세인 (벨비크®); 펜테르민-토포라메이트 (QSYMIA®); 날트렉손-부프로피온 (콘트라베®) 펜테르민; 벤즈페타민; 디에틸프로피온; 및 펜디메트라진을 포함한다.

[0675] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 조합으로 포함할 수 있다. 예를 들면, 2개의 화합물은 상이한 방출 프로파일을 갖을 수 있다 (예로, 더 긴 T1/2 및 더 짧은 T1/2).

[0676] 이들 약제학적 제제 중 대부분의 안전하고 효과적인 투여 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 이들의 투여는 표준 문헌에 설명되어 있다. 예를 들면, 많은 약제학적 제제의 투여는 "Physicians' Desk Reference" (PDR, 예로, 1996년 개정판, Medical Economics Company, Montvale, NJ)에 설명되어 있고, 이 개시내용은 본원에 이의 전문이 제시된 것과 같이 참고문헌으로 통합된다.

[0677]

[0678] 약제학적 조성물 및 제형물

[0679] 본 출원은 또한 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 담체(들)은 제형물의 다른 성분과 호환가능한 의미에서, 약제에 사용된 양으로 이의 수여자에게 유해하지 않은 약제학적으로 허용가능한 담체의 경우에 "허용가능"하다.

[0680] 본 출원의 약제학적으로 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체, 아췌반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 포스페이트와 같은 완충액 물질, 글리신, 소브산, 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질 예컨대 프로타민 설페이트, 디소듐 수소 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반의 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 울 지방을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0681] 조성물 또는 용량 형태는 본원에 기술된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제로 무게를 맞추어 0.005% 내지 100%의 범위로 포함할 수 있다. 고려된 조성물은 본원에 제공된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 0.001% 내지 100%, 일 구현예에서 0.1% 내지 95%, 또 다른 구현예에서 75% 내지 85%, 추가의 구현예에서 20% 내지 80% 포함할 수 있고, 여기서 본원에 기술된 임의의 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 이들의 부형제의 임의의 조합으로 무게를 맞출 수 있다.

[0682] 용량 형태의 투여 경로

[0683] 본 출원의 약제학적 조성물은 임의의 허용가능한 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 허용가능한 투여 경로는 구강, 피부, 경부내, 동내, 기관내, 장내, 경막외, 간질, 복부내, 동맥내, 기관지내, 점액내, 뇌내, 수조내,

심장내, 진피내, 도관내, 십이지장내, 경막내, 표피내, 식도내, 위내, 치은내, 회장내, 림프내, 골수내, 뇌막내, 근육내, 비강내, 난소내, 복강내, 전립샘내, 호흡기내, 동내, 척수내, 활액내, 고환내, 힘줄내, 뇨관내, 종양내, 자궁내, 혈관내, 정맥내, 비강, 비위, 경구, 비경구, 경피, 경막 주변, 직장, 호흡기 (흡입), 피하, 설하, 점막하, 국소, 경진피, 경점막, 기관 통과, 요관, 요도 및 질을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0684] 본원에 기술된 조성물 및 제형물은 편의상 단위 용량 형태, 예로 정제, 지속 방출 캡슐로 및 리포솜으로 제시될 수 있고, 약학 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (제 20판, 2000) 참조. 이러한 제조 방법은 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 같은 성분을 투여될 분자와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체, 리포솜 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 다와 일정하게 및 긴밀하게 결합시킨 다음 필요한 경우 산물을 성형함으로써 제조된다.

[0685] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 경구로 투여된다. 경구 투여에 적합한 본 출원의 조성물은 각각 미리 결정된 양 (예로, 유효량)의 활성 성분을 포함하는 구별된 단위 예컨대 캡슐, 사케트, 과립 또는 정제; 분말 또는 과립; 수용성 액체 또는 비-수용성 액체 중 용액 또는 현탁액; 수중유 액체에 멸진; 유중수 액체 예멸진; 포장된 리포솜; 또는 볼루스 등으로서 제시될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 이러한 현탁액을 포함하는데 유용하고, 이는 유리하게 화합물 흡수의 속도를 증가시킬 수 있다. 경구용 정제의 경우에, 공통적으로 사용되는 담체는 락토스, 슈크로스, 포도당, 만니톨, 실리산 및 전분을 포함한다. 기타 허용 가능한 부형제는 (a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 슈크로스, 포도당, 만니톨 및 실리산, (b) 예를 들면 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로스 및 아카시아와 같은 결합제, (c) 글리세롤과 같은 보습제, (d) 붕해제 예컨대 아가-아가 칼슘 카보네이트, 감자 또는 트로피카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 소듐 카보네이트, (e) 용액 지연제 예컨대 파라핀, (f) 흡수 가속제 예컨대 사차 암모늄 화합물, (g) 예를 들면 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, (h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 진흙, 그리고 (i) 활택제 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수용성 현탁액이 경구로 투여될 때, 활성 성분은 예멸진 화제 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제 및/또는 향미제가 첨가될 수 있다. 경구 투여에 적합한 조성물은 맛을 기반으로 한 성분, 보통 슈크로스 및 아카시아 또는 트라칸트를 포함하는 로젠지; 및 불활성을 기반으로 한 활성 성분 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로스 및 아카시아를 포함하는 파스틸을 포함한다.

[0686] 비경구 투여에 적합한 조성물은 항산화제, 완충액, 세균증식 억제제 및 제형물을 목적으로 한 수여자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 포함할 수 있는 수용성 및 비-수용성 주사 용액 또는 주입 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수용성 및 비-수용성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형물은 단위-투약 또는 다중-투약 용기, 예를 들면 밀봉된 앰플 및 바이알로 제시될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체 예를 들면 주사용 물, 식염수 또는 5% 텍스트로스 용액의 첨가만을 요구하는 냉동 건조된 (동결건조) 조건에서 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액이 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사 용액은 예를 들면 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 기술분야에 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 또한, 멸균 주사가 가능한 조제물은 비-독성 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들면 1,3-부탄디올의 용액일 수 있다. 채용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 임의의 배합 고정유가 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세리드 유도체와 같은 지방산은, 특히 폴리옥시에틸화된 버전으로의 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 약제학적으로 허용가능한 오일이기 때문에, 주사제의 제조에 유용하다. 또한, 이들 오일 용액 또는 현탁액은 긴 사슬 알코올 희석제 또는 분산제를 포함할 수 있다.

[0687] 본 출원의 약제학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 출원의 화합물은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체인 적합한 비-자극성 부형제와 혼합시킴으로써 제조될 수 있고, 따라서 직장 내에서 용융되어 활성 성분을 방출할 것이다. 이러한 물질은 코코아버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0688] 본 출원의 약제학적 조성물은 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형물의 기술 분야에서 널리 공지된 기법에 따라 제조되고, 식염수 중 용액으로 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보

존제, 생체이용률을 증진하는 흡수 촉진제, 불화탄소 및/또는 당해 기술분야에 공지된 기타 가용화제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 US 6,803,031 참조. 비강내 투여를 위한 추가적인 제형물 및 방법은 Ilium, L., J. Pharm. Pharmacol., 56: 3-17, 2004 및 Ilium, L., Eur. J. Pharm. Sci. 11: 1-18, 2000에서 찾아볼 수 있다.

[0689] 본 발명의 국소 조성물은 에어로졸, 스프레이, 크림, 에멀전, 고체, 액체, 분산제, 폼, 오일, 젤, 하이드로겔, 로션, 무스, 연고, 분말, 패치, 포마드, 용액, 펌프 스프레이, 스틱, 외과용 수건, 비누의 형태 또는 국소 투여 및/또는 미용적 및 피부 관리 제형물의 기술분야에서 공통적으로 사용되는 기타 형태로 제조되고, 사용될 수 있다. 국소 조성물은 에멀전 형태일 수 있다. 본 출원의 약제학적 조성물의 국소 투여는 원하는 치료가 국소 적용에 의해 쉽게 접근가능한 영역 또는 장기가 관여할 때 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 국소 조성물은 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 그리고 이에 한정되지 않는 흡수제, 항-자극제, 항-여드름 제제, 보존제, 항산화제, 착색제/색소, 연화제 (보습제), 에멀전화제, 필름-형성제/보유제, 향료, 새싹잎, 처방약물, 보존제, 스크럽제, 실리콘, 피부-동일화/복구제, 슬립제, 광차단 활성제, 표면활성제/계면활성제 청결제, 투과 증진제 및 증점제를 포함하는 하나 이상의 추가적인 성분, 담체, 부형제 또는 희석제의 조합을 포함한다.

[0690] 본 출원의 화합물은 보철, 인공 밸브, 혈관 이식물, 스텐트 또는 카테터와 같은 이식가능한 의학 장치를 코팅하기 위한 조성물 내에 도입될 수 있다. 적합한 코팅제 및 코팅된 이식가능한 장치의 일반적인 제조는 당해 기술분야에 공지되어 있으며, 미국 특허 US 6,099,562; US 5,886,026; 및 US 5,304,121에 예시된다. 코팅제는 전형적으로 생체적격한 중합체성 물질, 예컨대 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물이다. 코팅제는 조성물의 조절 방출 특성을 부여하도록 선택적으로 플루오로실리온, 탄수화물, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이들의 조합의 적합한 담코팅으로 추가로 도포될 수 있다. 침습 장치를 위한 코팅제는 약제학적으로 허용가능한 담체, 아췌반트 또는 비히클의 정의 내에 본원에 이들 용어가 사용되는 바와 같이 포함되어야 한다.

[0691] 또 다른 구현예에 따르면, 본 출원은 본 출원의 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물을 내포하거나 포함하는 이식가능한 약물 방출 장치를 제공하여, 상기 화합물이 상기 장치로부터 방출되거나, 치료적 활성을 갖는다.

[0692] 용량 및 섭생

[0693] 본 출원의 약제학적 조성물에서, 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 유효량 (예로, 치료적 유효량)으로 존재한다.

[0694] 유효량은 치료되는 질환, 질환의 중증도, 투여 경로, 성별, 연령 및 대상체의 일반 건강 상태, 부형제 사용, 다른 제제의 사용과 같은 기타 치료제 치료로의 공동-사용의 가능성 및 치료하는 의사의 판단에 의존하여 달라질 수 있다.

[0695] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 유효량은 예를 들면 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg (예로, 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg)의 범위일 수 있다.

[0696] 전술한 용량은 매일 기준으로 (예로, 단일 투약으로서 또는 2회 이상의 분할된 투약으로서, 예로 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회) 또는 매일이 아닌 기준으로 (예로, 격일, 2일마다, 3일마다, 매주 1회, 매주 2회, 격주 1회, 매월 1회) 투여될 수 있다.

[0697] 키트

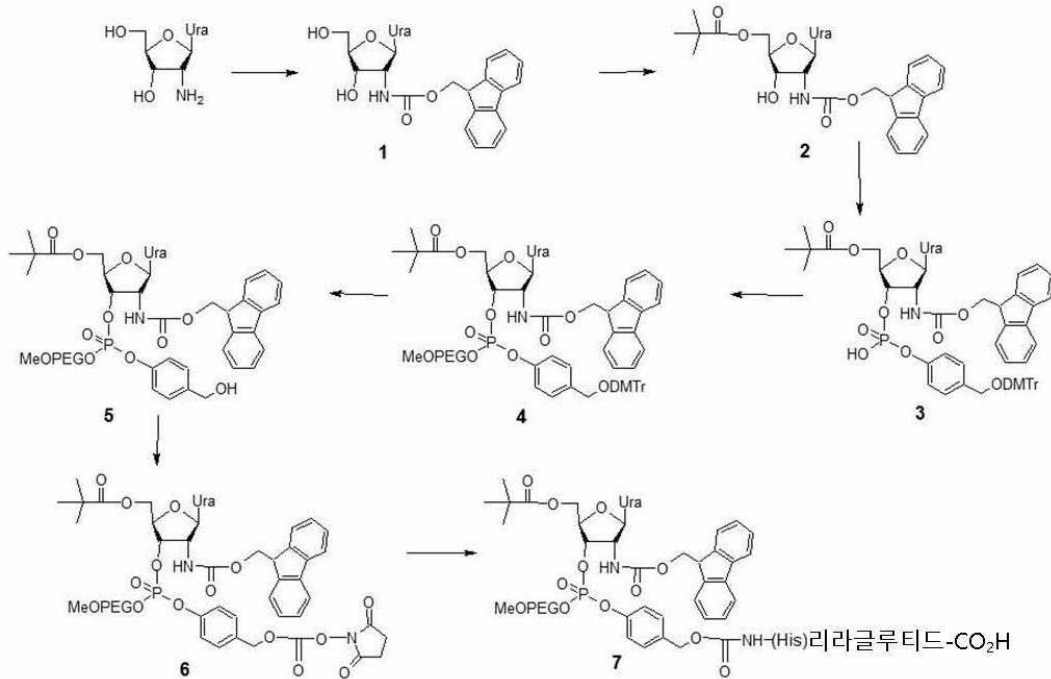
[0698] 본 발명은 또한 예를 들면 본원에 언급된 장애, 질환 및 병태의 치료에 유용한 약제학적 키트를 포함하고, 이는 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 원하는 경우, 예를 들면 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 갖는 용기, 추가적인 용기 등과 같은 다양한 통상적인 약제학적 키트 구성요소 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 투여될 구성성분의 정량, 투여를 위한 안내서 및/또는 구성성분을 혼합하는 안내서를 표기한 삽입물 또는 라벨로서 지침

이 키트에 포함될 수 있다.

[0699] 실시예

[0700] 달리 언급되지 않는 한, 모든 시약은 알려진 시판 공급자로부터 획득되었다. 달리 언급되지 않는 한, 표준 연구실 및 분석 절차가 사용되었다.

[0701] 실시예 1 - Fmoc 기반의 리라글루티드 퀴주게이트의 합성



[0702] 단계 1. 아미노우리딘과 Fmoc-Cl의 반응으로 카바메이트 1을 제공하는 방법

[0703] 2'-아미노우리딘 (1 몰 당량)을 물 (10 mL/mmol)에 용해하고, 약 20% 디옥산과 1 M 수용성 NaHCO₃ (3 몰 당량)의 혼합물을 첨가하였으며, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 플루오레닐메틸 클로로포르메이트 (2 몰 당량)을 건조 디옥산에 용해하고, 냉각된 용액에 적가하였다. 반응 혼합물의 용해도를 디옥산의 첨가에 의해 조절하였다. 1 시간 동안 교반한 이후에, 클로로포르메이트 (1 몰 당량)을 첨가하고, 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 냉각을 중지하고, 수용성 반응 혼합물을 10% MeOH/DCM로 3회 추출하였다. 유기상을 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH-DCM 구배 (2-4-6%)를 사용한 실리카겔 60Å을 통해 크로마토그래피하여 2'-N-(플루오레닐메틸카바모일)우리딘 (2'-N-(Fmoc)우리딘)을 백색 고체 (수율 65 내지 75%)로서 분리하였다.

[0705] 단계 2. 우리딘 2'-N-카바메이트 1의 5'-O-피발로일화로 5'-O-피발로일우리딘-2'-N-카바메이트 2를 제공하는 방법

[0706] 화합물 1 (1 몰 당량)을 건조 피리딘과 공동-증발에 의해 건조시키고, 잔류물을 건조 피리딘 (2.5 mL/mmol)에 용해하여 0°C로 냉각시켰다. 피발로일 염화물 (1.2 몰 당량)을 디클로로메탄 (2.5 mL/mmol)에 용해하여 피리딘 용액에 천천히 첨가하였다. 모두 첨가 이후에, 혼합물을 RT에서 15시간 동안 (밤새) 교반하였으며, 혼합물은 0.2 M 포스페이트 pH 7.0 및 디클로로메탄 사이에 구분하였다. 유성 잔류물을 유기상의 증발 및 톨루엔과의 공동-증발을 DCM/MeOH 구배 (0-2-3-4% MeOH/DCM, 산물은 3-4% MeOH에서 나옴)를 사용한 실리카겔 60Å을 통해 크로마토그래피하여 백색 거품 (수율 70 내지 80%)의 형태로 산물 2를 획득하였다.

[0707] 단계 3. 포스포디에스테르 화합물 3의 제조 방법

[0708] 4-(4,4'-디메톡시트리틸옥시메틸)페놀의 제조

[0709] Iyer, R. P. *et al.* Tetrahedron Letters, 2001, 42: 3669-3672에 발표된 방법과 유사한 방법을 화합물 3를 생산하는데 사용하였다. 간략하게, 4-히드록시벤질 알코올 (1 몰 당량)을 건조 피리딘 (10 mL/mol)에 용해하였다. 4,4'-디메톡시트리틸 염화물 (1.1 몰 당량)을 건조 DCM (약 5 mL/mmol)에 용해하고, 이 용액을 적가 편넬로부터 피리딘 용액에 교반하면서 적가하였다. 모두 첨가한 이후, 반응 용액을 RT에서 적어도 16시간

동안 교반하였다.

[0710] 작업 및 정제: 반응을 MeOH를 첨가하여 켄칭하고, 잠시 교반한 이후에 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 용해하여, 유기상을 포화 수용성 NaHCO₃로 추출하였다. 수용성 상을 DCM으로 추가 2회 추출하였다. 조합된 DCM 상을 증발 건조시키고, 잔류물을 톨루엔과 공동-증발하였다. 잔류물을 에틸아세테이트 구배 (EtAc)/석유 에테르 (PetEt) (20 - 30 - 50% EtAc/PetEt + 0.1% 피리딘, 30 내지 50% EtAc에서 용리됨)를 사용한 실리카겔 60Å를 통해 크로마토그래피하여 고수율로 산물 페놀을 획득하였다. ¹H-NMR, 500MHz (CDCl₃): 7.51-6.80 (m, 17H), 4.61 (br, s, 1H) OH, 4.07 (br s, 2H) CH₂, 3.78 (s, 6H) 2 x OMe.

[0711] 포스포디에스테르 화합물 3의 트리에틸암모늄 염

[0712] MeCN (7 mL/mmol)을 더한 건조 피리딘 (3.5 mL/mmol) 중 4-(4,4'-디메톡시 트리틸옥시 메틸)페놀 (1.0 몰 당량) 용액을 건조 MeCN 중 아인산 트리스트리아졸리드 (1.1 몰 당량)의 격렬히 교반된 0.2 M 용액에 질소 하에 천천히 적가하였다. 생성된 용액을 RT에서 약 1 내지 1½ 시간 동안 질소 하에 교반하였다.

[0713] 건조 MeCN (9 mL/mmol) 중 화합물 2 (0.95 몰 당량)을 혼합물에 적가하고, 새로이 생성된 혼합물을 RT에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 1 M 트리에틸암모늄 수소 카보네이트 (~ 8 mL/mmol 규모)로 켄칭하고, 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축하였다. 잔류 농축물을 1 M 트리에틸 암모늄 수소 카보네이트 내에 부어 DCM으로 3회 추출하였다. 용액을 증발시켰다. 잔류물을 DCM/EtOH 구배 (0-4-8-10-15-20% EtOH/DCM + 0.1% 피리딘, 산물이 8 내지 15% EtOH에서 용리됨)을 사용한 실리카겔 60Å를 통해 크로마토그래피하여 0-아릴-0-알킬포스포디에스테르 3을 트리에틸 암모늄 염 (수율 50 내지 65%)으로서 제공하였다.

[0714] 단계 4. MeOPEG 포스포트리에스테르 화합물 4의 제조 방법

[0715] 포스포디에스테르 3 (1 몰 당량), mPEG-OH (3 몰 당량) 및 N-메틸이미다졸 (24 몰 당량)을 건조 MeCN에 용해하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 건조 MeCN로 추가 1회 공동-증발하여, 5 mL/mmol MeCN (반-점성) 미만으로 농축하였다. 점성 용액을 회전하면서, 1-메시틸렌 설포닐 염화물 (12 몰 당량)의 농축된 MeCN 용액 (1.25 mL/mmol)을 적가하였다. 첨가 이후에, 용액을 둥근 병에 넣어 RT에서 66 내지 72시간 동안 회전하였다 (플라스틱 벽 내부의 모든 물질이 반응에 참여하는 것을 확인하도록. 진탕 장치도 사용할 수 있음).

[0716] 반응 혼합물을 MeOH로 켄칭하고, 혼합물을 회전 증발기 상에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 이소프로판올 (약 13 mL/g 사용된 PEG)로부터 재결정화하였다. 혼합물을 55°C에 유지하여 고체 물질을 용해시키고, PEG화된 물질을 RT로 냉각시킬 때 재결정화됨). 고체 물질을 P3 또는 P4 유리 소결 필터 위에서 재결정화하고, 차가운 이소프로판올로 세척하며, 마지막으로 디에틸에테르로 세척하여 진공 하에 건조시켰다.

[0717] 미가공 고체를 C₁₈ RP-HPLC에 의해 분석하여 트리에스테르 산물 4의 존재를 입증하였다. 주요한 UV-Vis 부산물은 산물 트리에스테르 4보다 짧은 R_t를 갖는 메시틸렌설포닐화된 mPEG이었다. 본 발명자는 mPEG의 모든 유리 히드록실기 인산화 또는 설포닐화 둘 중 하나에 의해 소모되는 것을 믿을만한 이유가 있다. 유기화학자가 사용 가능한 C₁₈ RP HPCL 컬럼의 크기에 의존하여, 다음의 용매 혼합물 및 구배를 사용하여 트리에스테르 4를 부산물로부터 각 회분마다 분리할 수 있다.

[0718] 시료 희석제: 물 중 20% MeCN

[0719] 완충액 A: 0.1 M 트리에틸암모늄 아세테이트/물 중 5% MeCN.

[0720] 완충액 B: 100% MeCN

[0721] 구배: 60분 동안 30 내지 60% B

[0722] 모니터링: 270 nm

[0723] 수집된 분획을 폴로 만들어 증발 건조시켰으며, 잔류물을 고진공 하에 일정 시간 동안 유지하였다. 검 모양의 잔류물 (수율 45 내지 55%)을 단계 5에 사용하였다.

[0724] 단계 5. MeOPEG 포스포트리에스테르 히드록실 블록 화합물 5의 제조 방법

[0725] 4-(4,4'-디메톡시트리틸옥시메틸)페닐-포스포트리에스테르 화합물 4 (1 몰당량)을 80% 아세트산 (~350 mL/mmol)에 용해하고, 용액을 RT에 2시간 동안 유지하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 톨루엔과 공동-증발

시켰다. 잔류물을 단계 4에 기술된 바와 같이 이소프로판올로부터 재결정화하여, 0-알킬-0-(m페길)-0-[(4-히드록시메틸)페닐]포스포-트리에스테르 5를 제공하였으며, 다음 단계 6에 바로 사용하였다.

[0726] 단계 6. MeOPEG 포스포트리에스테르 NHS 카보네이트 화합물 6의 제조 방법

[0727] 상기 히드록실 블록 (1 몰 당량)을 건조 DCM (140 μ L/ μ mol)에 용해한 다음 15 중량%의 포스젠 (190 몰 당량)을 첨가하고, 용액을 2 내지 3시간 동안 RT에서 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시킨 다음, 잔류물을 여러 번 톨루엔과 공동-증발시켰다.

[0728] 미가공 클로로포르메이트 (1 몰 당량)를 건조 THF (6 mL/mmol) 및 건조 DCM (1.2 mL/mmol)에 용해하였다. 다음으로 N-히드록시숙신아미드 (75 몰 당량)을 첨가하고, 이어서 건조 피리딘 (100 몰 당량)을 첨가하였으며, 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 톨루엔으로 공동-증발한 다음 (적어도 3회) 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 상청액을 버리고, 고체를 진공 하에 건조시켰다. 이것은 0-알킬-0-m페길-0-[4-(NHS-카르보닐옥시-메틸)페닐]포스포트리에스테르 6을 제공하였다. C18 RP-HPLC 분석은 산물 6에 해당하는 하나의 넓고 균일한 피크를 나타내었다. 크로마토그램의 정면에서 또 다른 단일 피크는 과잉 NHS 이었다.

[0729] 시료 희석제: 물 중 20% MeCN

[0730] 완충액 A: 0.1 M TFA/물 중 5% MeCN.

[0731] 완충액 B: MeCN 중 0.1% TFA

[0732] 구배: 60분 동안 30 내지 60% B (컬럼 크기 250 \times 10 mm의 경우)

[0733] 모니터링: 270 nm (병렬 채널의 경우, 또한 254 nm)

[0734] 단계 7. 방출가능한 MeOPEG-리라글루티드 컨쥬게이트 7 (mPEG-리라글루티드)의 제조 방법

[0735] 리라글루티드 (1 mg, 0.27 μ mol; 서열번호 3)을 2 mL 플라스틱 회전캡 바이알에 있는 0.3 M HEPES 완충액 pH 7.4 (400 μ L) 및 MeCN (20 μ L)에 용해하였다. 다음으로 고체 화합물 6 (24 mg, 0.81 μ mol)을 첨가하고, 고체를 간헐적인 초음파 분쇄에 의해 (한 번에 1초지 2초, 대략 3회 내지 4회) 용해시키고, 용액을 2 내지 2½시간 동안 RT에서 교반하였다.

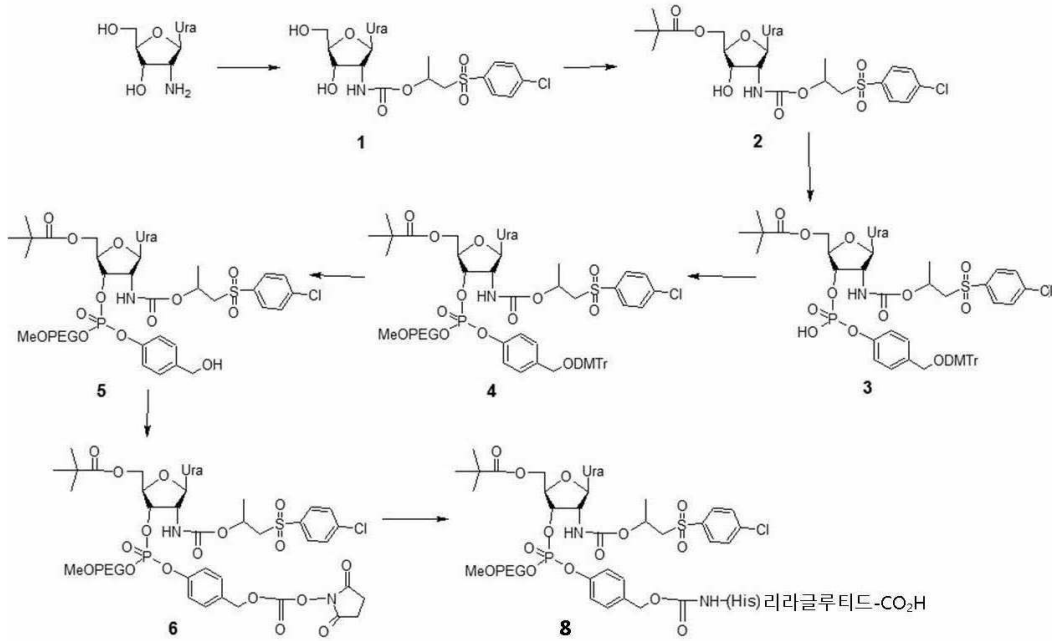
[0736] 작업: 반응 혼합물을 탈이온수 (또는 증류수)로 1 mL이 될 때까지 희석하고, 80% AcOH (pH 3 내지 4)로 산성화 함으로써 켄칭하였다. 필요한 경우, 용액을 HPLC 컬럼에 주입하기 이전에, 0.45 μ m 디스크 필터를 통해 여과 하였다. 단계 6에서와 같이 컬럼 (RP 250 \times 10 mm) 및 구배 시스템을 사용하여, 컨쥬게이트를 50분 내지 55분의 영역에서 넓은 피크로서 확인하였다. 반응하지 않은 리라글루티드는 60분 근처에서 용리되었다. 다른 성분 모두는 45분 이전에 용리되었다.

[0737] 산물 분획을 수집하여 풀을 만들고, 증발시켰다. 다음으로 유리 모양의 잔류물을 작은 부피의 20% MeCN/물에 용해하고, 동결건조시켰다 (94 nmol, 35%).

[0738] 다음의 실험에서, pH 8에서 T½을 대략 11시간인 것으로 계산하였고, 이는 pH 7.4에서 44시간으로 전환된다 (팩터 4 \times). ~1 mg 컨쥬게이트를 물 중 20% MeCN의 일정 부피에 용해하였다. 아지도티미딘 (AZT)의 대략적인 양을 내부 기준으로서 첨가하였고, pH 8.0에서 일정 부피의 0.3 M 트리스 완충 용액을 첨가하여 가수분해를 시작 하였다. 다음으로 반응 혼합물을 37°C에서 유지하였다. 30 μ L 분취량을 각각의 시점에 수집하고, HPLC에 주입하기 이전에 20 μ L의 1 M AcOH를 첨가하여 산성화하였다.

[0739] 실시예 2 - CPSEC 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 8

[0740] 실시예 1에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여, CPSEC 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 8을 제조하였다.

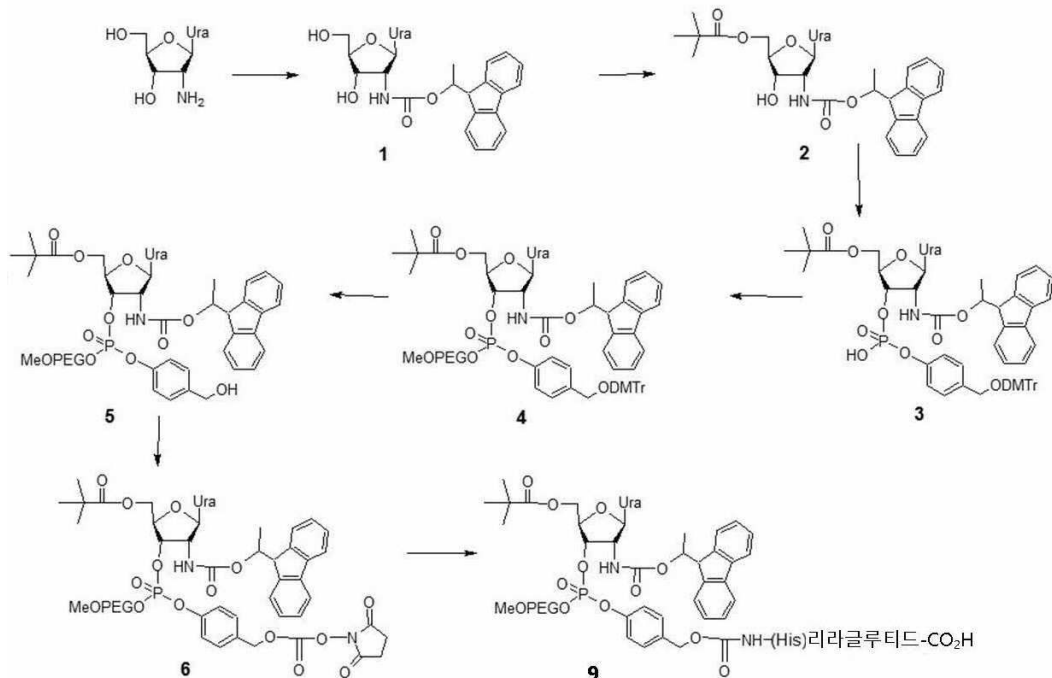


[0741]

[0742] 트리스 완충액 pH 8, 37°C에서, 화합물 8은 pH 트리거된 ~ 2.5시간의 T_{1/2}을 갖는다 (실시예 1에 기술된 방법에서와 같이 측정됨).

[0743] 실시예 3 - Fmoc 유도체 (1-플루오레닐에톡시카르보닐) 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 9

[0744] 실시예 1에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여, Fmoc 유도체 (1-플루오레닐에톡시카르보닐) 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 9를 제조하였다.

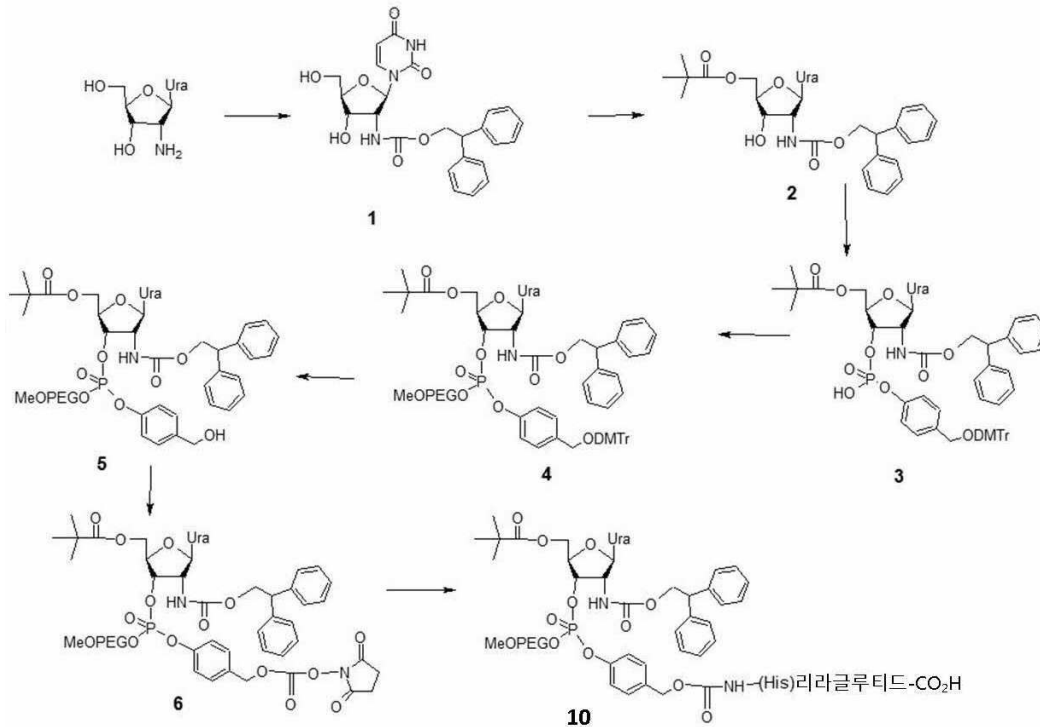


[0745]

[0746] 트리스 완충액 pH 7.4, 37°C에서, 화합물 9는 pH 트리거된 ~ 36일의 T_{1/2}를 갖는 것으로 추정되었다. 이러한 추정값은 화합물 1의 가수분해 (검사자 1에서 개략된 과정)를 기초로 한다 (FEC 실험군). 이것은 pH 8에서 T_{1/2}를 유도하였고, 이는 1개월에 근접한 것으로 (27일) 판명되었다. 팩터 4를 곱하기 하여 (팩터 4×) pH 7.4에서 4개월 (2560시간)이 된다. 이전의 실험에서, 화합물 1과 같은 아미노우리딘의 T_{1/2} 및 최종 컨쥬게이트의 T_{1/2} 사이에 대략 팩터 3×가 존재하는 것으로 관찰되었으며 (이것은 포스포트리에스테르기의 영향으로 인한 것 같음), 따라서 2560시간/3 = 854시간 (36일)이다.

[0747] 실시예 4 - DPEC 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 10

[0748] 실시예 1에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여, DPEC 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 10을 제조하였다.

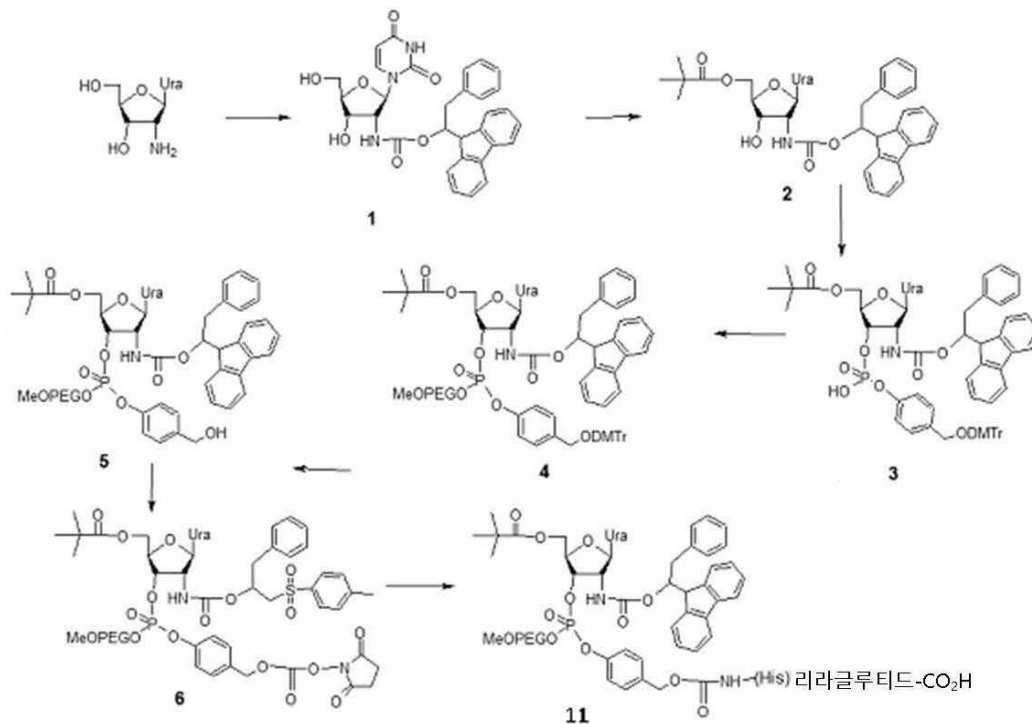


[0749]

[0750] 화합물 1의 가수분해는 pH 8에서 12일의 T_{1/2}를 제공하였고, 실시예 3에 상술된 바와 같은 계산을 기초로 하여 화합물 10의 경우 pH 7.4에서 16일의 T_{1/2}를 유도하였다.

[0751] 실시예 5 - FPPEC (플루오레닐페닐에톡시카르보닐) 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 11

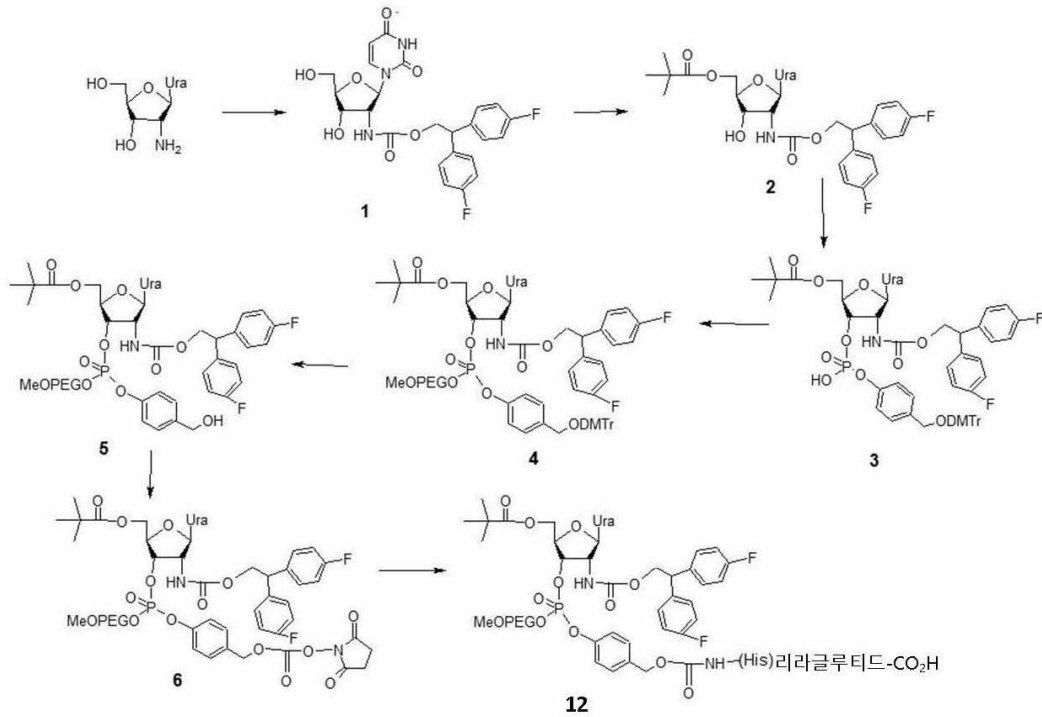
[0752] 실시예 1에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여, FPPEC (플루오레닐페닐에톡시카르보닐) 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 11을 제조하였다.



[0753]

[0754] 실시예 6 - DFDPEC 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 12

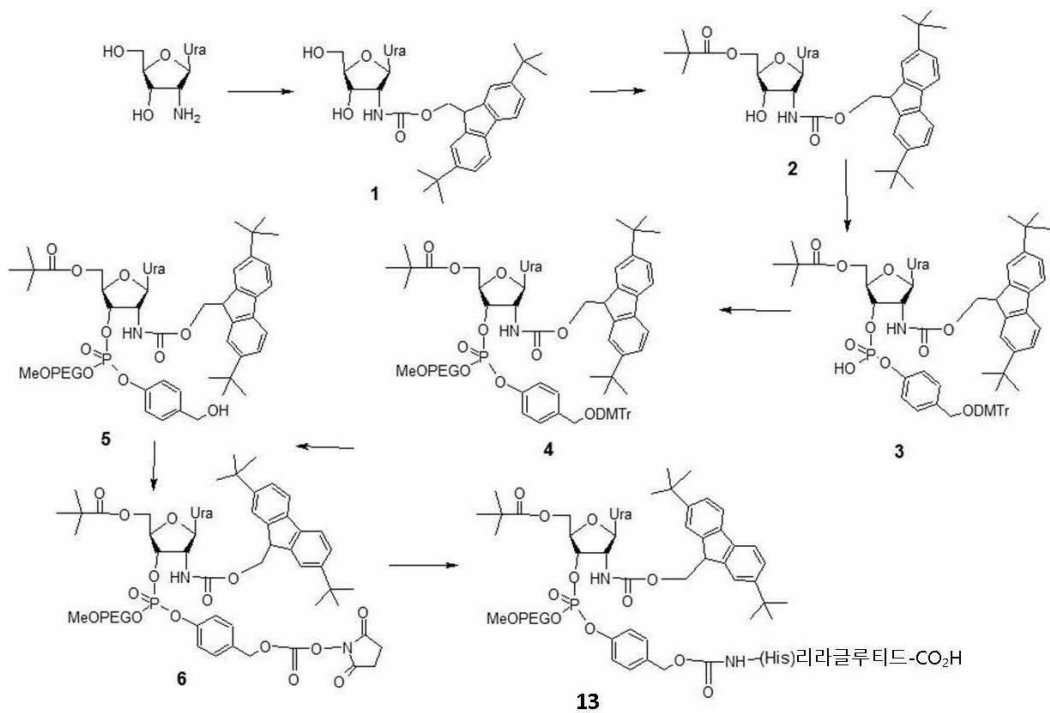
[0755] 실시예 1에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여, DFDPEC 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 12를 제조하였다.



[0756]

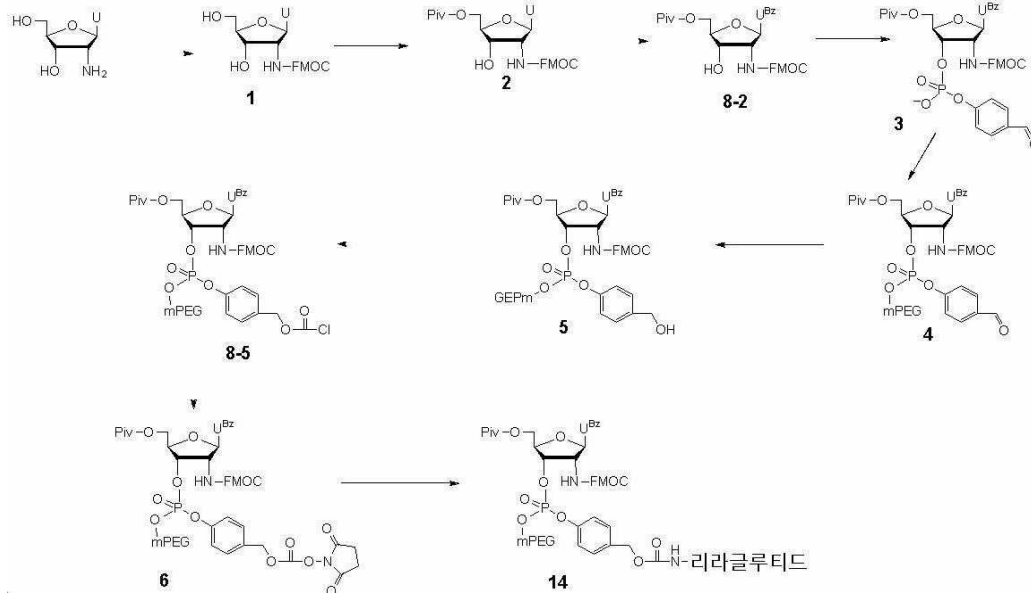
[0757] 실시예 7 - DTBFMOC 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 13

[0758] 실시예 1에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여, DTBFMOC 기반의 리라글루티드 컨쥬게이트 13를 제조하였다.



[0759]

[0760] 실시예 8 - PEG 시약 합성을 위한 포스포디클로리테이트 방법론을 사용한 리라글루티드 컨쥬게이트의 합성



[0761]

[0762] 단계 1-2. 단계 1 및 2는 실시예 1의 방법 및 절차와 유사한 방법 및 절차에 따라 수행된다.

[0763] 단계 3. N3-벤조일화된 5'-O-피발로일우리딘-2'-N-카바메이트 8-2의 제조 방법

[0764] 화합물 2 (1 당량)를 건조 피리딘 (7 mL/mmol)에 용해하였다. 클로로트리메틸실란 (TMS-Cl, 3 당량)을 실온에서 피리딘 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다음으로, 벤조일 염화물 (2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 킨칭하고, 15분 후에 이를 회전증발기 상에서 농축하여 포화 수용성 소듐 바이카보네이트 및 디클로로메탄 사이에 분할하였다. 유기상의 증발 이후에, 잔류 오일을 톨루엔과 공동-증발하여 미량의 피리딘을 제거하였다. 잔류물을 80% AcOH (10 mL/mmol)에 용해하고, 시틸에테르를 절단하기 위하여 10분 동안 교반하며, 이어서 회전증발기 상에서 증발 건조 및 톨루엔과의 공동-증발을 시행하였다. 잔류물을 DCM 중 MeOH 구배 (0-2-4%)를 사용한 실리카겔 60Å을 통해 크로마토그래피하여 산물 8-2를 백색 고체로서 제공하였다. 단리된 수율은 대략 80%이었다.

[0765] 단계 4. 포스포디에스테르 화합물 3의 트리에틸암모늄 염의 제조 방법

[0766] 4-포르밀페닐포스포로디클로리테이트 (2 당량) 용액은 Engberts, J. B. F. N. *et al.* Langmuir 1996, 12: 5773-5780에 따라 제조되어 증류 없이 미가공으로 사용되는데, 건조 MeCN (1 mL/mmol)에 용해하여 건조 피리딘 (4 mL/mmol)에 용해된 화합물 8-2 (1 당량)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응을 1 M 트리에틸암모늄 수소 카보네이트로 킨칭하고, DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 톨루엔으로 공동-증발에 의해 건조시켰으며, 잔류물을 DCM/MeOH 구배 (0-2-4-6-8% MeOH/DCM + 0.1% 피리딘)를 사용한 실리카겔 60Å을 통해 크로마토그래피하였다. 산물을 4 내지 6% MeOH로 용리하여 0-아릴-0-알킬포스포디에스테르 3를 트리에틸암모늄 염 (단리된 수율 50 내지 65%)으로서 제공하였다.

[0767] 단계 5. MeOPEG 포스포트리에스테르 알데히드 4의 제조 방법

[0768] 포스포디에스테르 3 (1 당량), 미리 건조된 mPEG-OH (3 당량) 및 N-메틸이미다졸 (24 당량)을 건조 MeCN에 용해하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 건조 MeCN과 한 번 더 공동-증발시키고, 반-점성 MeCN 용액으로 농축하였다. 이 용액에, 최소량의 건조 MeOH 중 1-메틸렌설폰일 염화물 (12 당량) 용액을 1회 일정량 첨가하였다. 첨가 이후, 둥근 바닥 플라스크에서 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 진탕하였다.

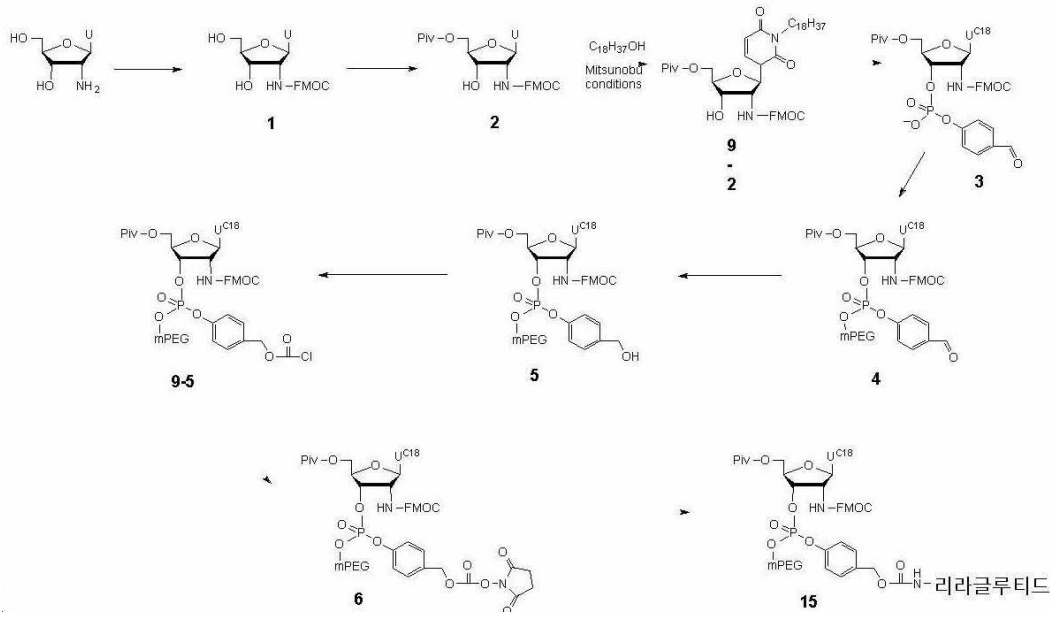
[0769] 반응 혼합물을 MeOH로 킨칭하고, 회전 증발기 상에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 이소프로판올 (40 mL/3 g mPEG)로부터 재결정화하였다. 혼합물을 55°C로 가열하여 고체 물질을 용해시켰다. PEG화된 물질은 실온으로 냉각시킬 때 재결정화되었다. 결정화된 물질을 유리 소결 필터 상에서 여과하고, 차가운 이소프로판올에 이어서 디에틸에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다 (보통 수율은 반응에 사용된 mPEG-OH의 양과 관련됨).

[0770] 미가공 고체를 C₁₈ RP-HPLC에 의해 분석하여 포스포트리에스테르 산물 4의 존재를 입증하였다. 산물은 모든 PEG 함유 물질의 경우 전형적인 특징적인 넓은 면적을 갖는, 크로마토그램 상의 가장 큰 피크로서 나타났다. 미가

공 물질은 다음 단계로 바로 진행하였다. 이것은 물과 접촉 시 수화물로 전환될 위험으로 인해 이 단계에서 정제되지 않았다.

- [0771] 단계 6. MeOPEG 포스포트리에스테르 히드록실 블록 화합물 5의 제조 방법
- [0772] 미가공 알테히드 포스포트리에스테르 4 (3.5 g, 0.059 mmol)을 MeCN (15 mL)에 용해시키고, 용액을 유리 비이커의 물 (70 mL)에 교반하면서 부었다. pH 측정기의 유리 막대를 생성된 용액 내에 담구었다. 바로 다음에, NaBH₄ (5 당량)를 실험용 주걱을 사용하여 일정량씩 첨가하고, pH의 증가를 모니터링하였다. 또한, 기체를 방출시키기 시작하였다. 모두 첨가한 이후에, pH가 약 8.9에 수분 이내에 도달하였다. 이 때, pH를 약 6.5 내지 6.6로 저하시키려고 1 M 시트르산을 적가하였다.
- [0773] 생성된 맑은 용액을 거품 제거제로서 일정 n-부탄올을 첨가하여 증발시켰다. 잔류물을 MeCN에 용해하고, 5분 동안 교반하였으며, 고운 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 다음으로 맑은 여과액을 증발시키고, 30% 아세토니트릴/물 용액에 용해하였다.
- [0774] 제조용 RP HPLC (리크로스퍼 100 RP-18)로 트리에스테르 5를 부산물로부터 다음의 용매 혼합물 및 구배를 사용하여 분리하였다.
- [0775] 완충액 A: 5% MeCN/물 중 0.1% 트리에틸암모늄 아세테이트
- [0776] 완충액 B: 100% MeCN
- [0777] 구배: 60분 동안 30 내지 60% B
- [0778] 모니터링: 270 nm
- [0779] 수집된 분획을 다함께 풀로 만들어 증발 건조시켰으며, 잔류물을 고진공 하에 일정 시간 동안 유지하였다. 순수한 화합물 5의 검 모양의 잔류물 및 잔류하는 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액을 따뜻한 이소프로판올 (55 °C)에 용해하고, 화합물 5을 백색 고체로서 냉각하면서 결정화하였다. 수율은 60%이었다.
- [0780] 단계 7-9.
- [0781] 화합물 5의 이의 NHS 카보네이트 유도체 6으로 전환 및 최종 컨쥬게이트 14를 생산하도록 리라글루티드와의 컨쥬게이션은 실시예 1에 제시된 적절한 단계로 유사하게 진행하였다. 0.3 M HEPES 완충액을 포함하는 최종 컨쥬게이션 혼합물을 물 (10×)에 희석시키고, 20 mM 포스페이트 완충액 pH 7.0에서 평형화된 음이온 교환 컬럼 (옵티바이오 40Q 10 × 100 - 스웨덴 옵살라, 바이오워크사) 상에 적용하였다. 분리는 동용매 조건으로 시작하여 완충액 A - 20 mM 포스페이트 완충액 pH 7.0를 사용하여 수행하였다. 이것은 충전되지 않은 파인 PEG화된 시약이 용리될 때까지 15분 동안 계속되었으며, 완충액 A 내지 완충액 B (20 mM 포스페이트 완충액 pH 7.0 + 1.0 M NaCl)의 선형 구배가 이어졌다. 리라글루티드 컨쥬게이트를 예시하는 분획 B를 수집하였고, 회전 증발기 상에서 증발에 의해 10× 농축하며, 1 M 아세트산을 첨가하여 pH 5가 될 때까지 산성화하였다. 이 물질을 0.14 M NaCl을 포함하는 0.01 M 포스페이트 완충액 pH 7.4을 사용한 슈퍼텍스 200 인크리즈 10/300 SEC 컬럼 상에서 0.5 mL/분 유속으로 실온에서 작용하여 정제하였다. 2.5 mL 정도의 시료를 피크 해상도의 실질적 감소 없이 주입하였다. 순수한 컨쥬게이트를 포함하는 수집된 분획에 0.3 M 시트레이트 완충액 pH 4의 2배 부피를 첨가하여 보관하였다. 순수한 리라글루티드 - PEG 컨쥬게이트 14를 SEC 분리 동안 획득하였다. 동일한 시스템에서 유리 리라글루티드는 29분의 체류 시간을 나타내었다.

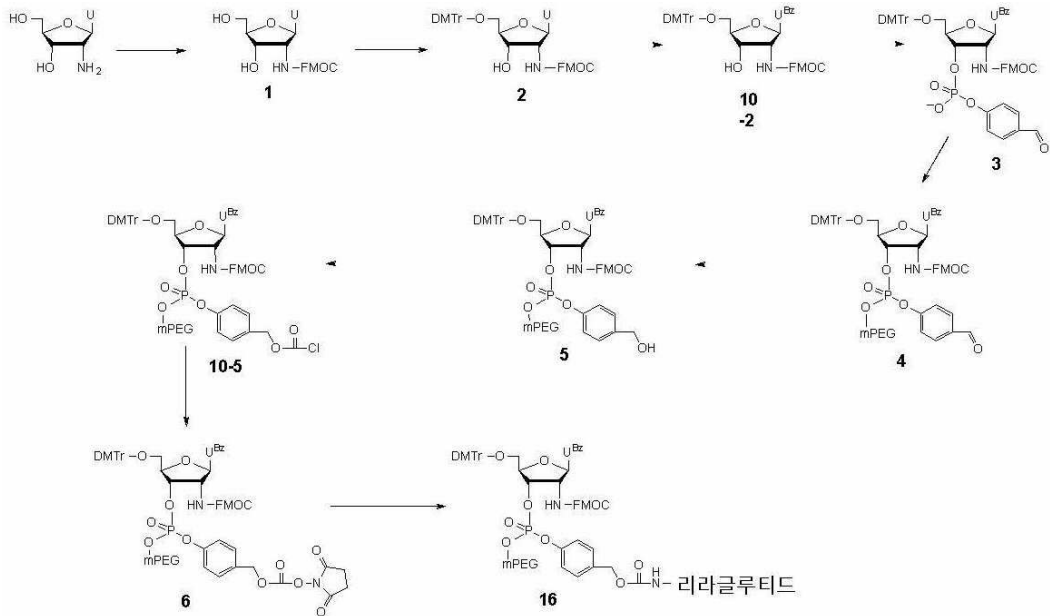
[0782] 실시예 9 - 우라실의 친유성 보호를 사용한 리라글루티드 컨쥬게이트의 제조



[0783]

[0784] 컨쥬게이트 15는 실시예 8에 기술된 방법 및 절차와 유사한 방법 및 절차에 따라 획득되었다.

[0785] 실시예 10 - 소수성 5'-DMTr 기를 갖는 리라글루티드 컨쥬게이트의 제조



[0786]

[0787] 컨쥬게이트 16은 실시예 8에 기술된 방법 및 절차와 유사한 방법 및 절차에 따라 획득되었다.

[0788] 실시예 11 - 화합물 7의 단백질분해 안정성 및 생물학적 활성

[0789] 프로테아제 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)의 존재 하에 리라글루티드 및 화합물 7의 단백질분해 안정성의 분석을 LC-ESI-MS에 의해 분석하였다.

[0790] 리라글루티드 (서열번호 3)를 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4에 10 mg/mL의 농도로 용해하였다. 화합물 7을 50 mM 암모늄 아세테이트 완충액 pH 4.5에 10 mg/mL의 농도로 용해하였다.

[0791] 둘 다의 시료를 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4로 2.67 μM의 단백질 농도로 희석하고, 50 mU/mL DPP-IV (돼지 신장으로부터 나온, 머크사)의 존재 하에 37°C에서 소화하였다. 시료를 2시간, 10시간, 24시간, 34시간, 48시간 72시간 및 96시간 후에 수집하였다. 반응을 정지하기 위하여, 57 μL의 시료를 3 μL 10% TFA로 산성화하고, 측정될 때까지 -20°C에서 보관하였다.

- [0792] 시료를 역상 컬럼 (MabPac RP 4 μm 2.1 \times 100 mm, 써모사이언티픽사)을 사용한 라크롬 울트라 HPLC 시스템 (VWR) 상에서 분리하였다. 용리매는 물 중 0.1% FA 및 아세트오니트릴 중 0.1% FA이었다. 질량 분광분석 측정용 microTOF-Q II (Bruker Daltonik)로 수행하였다.
- [0793] 기록된 LC-ESI-MS 스펙트럼을 리라글루티드의 이론적인 질량을 기준으로 하여 내부적으로 재산정하였다. 추출된 이온 크로마토그램 (EIC)을 도 1에 나타낸 화합물에 대해 생성하였다. EIC에서 관찰된 화합물은 통합되고, 세기를 382.86 m/z (미지, 공시료 측정에서는 관찰되지 않은 소화에 특이적임)에서 관찰된 화합물로 정규화하였다. 각 화합물의 상대 세기는 임의의 단위로 나타낸다.
- [0794] DPP-IV로의 리라글루티드 및 화합물 7의 소화는 다양한 리라글루티드 단편의 생성을 유도하였다 (도 1): 리라글루티드 AA9-37 (EGTFTSDV SSYLEGQAAK EFWLVRGR G (서열번호 5)); 리라글루티드 AA13-37 ((TSDV SSYLEGQAAK EFWLVRGR G (서열번호 6)); 및 리라글루티드 AA25-37 (AK EFWLVRGR G (서열번호 7)). 도 2는 제 1 테스트 전개의 결과, 50 mU/mL DPP-IV로 pH 7.6에서 37°C로 15시간 수행된 소화를 나타낸다. 여기서 이미 2개의 리라글루티드 단편인 리라글루티드 AA9-37 및 리라글루티드 AA13-37을 관찰하였다. 제 3 단편 (리라글루티드 AA25-37)은 이 시료에서는 아직 관찰하지 못하였다. 최종 실험을 위해 pH를 7.4로 낮추어 화합물 7로부터 PEG화의 방출을 감소시켰다.
- [0795] 리라글루티드 및 화합물 7의 단백질분해 안정성을 LC-ESI-MS에 의해 성공적으로 측정하였다. 도 3은 DPP-IV로 37°C 및 pH 7.4에서 96시간 소화 이후에, 리라글루티드 시료에서 전체 크기의 리라글루티드 및 리라글루티드 단편의 추출된 이온 크로마토그램 (EIC) 추적의 예시적인 데이터를 나타낸다. EIC에서 관찰된 피크를 통합하여 정규화하고, 임의의 단위로 보고하였다.
- [0796] 도 4는 2개의 시료에 대한 DPP-IV로의 소화 이후에, PEG화되지 않은 리라글루티드의 농도를 나타낸다. 다음을 관찰하였다:
- [0797] * 리라글루티드는 대략 25 내지 35시간의 반감기를 나타내었다.
- [0798] * 화합물 7은 약한 알칼리 pH로 인해 PEG화의 방출에 의해 생성되는, 처음 34시간에서의 PEG화되지 않은 리라글루티드의 증가를 나타내었다.
- [0799] * 34시간 후, 화합물 7의 시료에서 방출된 리라글루티드는 처음 34시간에서의 리라글루티드와 비교하여 농도의 더 느린 저하를 나타내었다. 이것은 37°C에서 배양 이후에 효소적 활성의 감소에 의해 부분적으로 설명될 수 있지만, 변형되지 않은 리라글루티드 대조군 연구는 유의한 효소적 활성이 여전히 존재하였던 것을 가리킨다. 따라서, 결과는 PEG-리라글루티드의 단백질분해 절단이 감소됨을 나타내는 것으로 보인다.
- [0800] * 결과는 리라글루티드와 비교하여 화합물 7의 훨씬 더 높은 단백질분해 안정성을 나타낸다.
- [0801] 도 5는 DPP-IV로의 리라글루티드의 소화 이후에 리라글루티드 단편 농도를 나타낸다. 명백하게, 리라글루티드가 먼저 리라글루티드 AA9-37 및 리라글루티드 AA13-37로 소화되었다. 나중에 소화 동안 제 3 리라글루티드 단편 (리라글루티드 AA25-37)이 25 내지 35시간 후에 감소를 보여주는 처음 2개의 리라글루티드 단편으로부터 생성되었다.
- [0802] 도 6은 DPP-IV로의 화합물 7의 소화 이후에, 리라글루티드 단편의 농도를 나타낸다. 여기서 대부분 리라글루티드 AA9-37은 DPP-IV로의 소화에 의해 생성되었다. 이러한 관찰은 화합물 7이 리라글루티드와는 상이하게 소화되었던 것을 시사한다. 여기서 리라글루티드 AA13-37 및 리라글루티드 AA25-37의 생성이 유의하게 감소되었다.
- [0803] 도 7은 DPP-IV로의 리라글루티드 및 화합물 7의 소화 이후에 검출된 리라글루티드 단편 모두의 합계 농도를 나타낸다 (표 1 및 표 2도 역시 참조). 34시간 후에 시료 리라글루티드에서 소화 산물의 명백한 감소는 이 방법에 의해 검출되지 않는 더 작은 단편으로 추가로 소화된 리라글루티드 단편이 가장 그럴듯한 이유이다. 화합물 7의 더 높은 단백질분해 안정성은 처음 24시간 동안 매우 유의하다. 24시간 후에, 리라글루티드는 동등한 물의 화합물 7 시료보다 대략 5배 더 많은 소화 산물을 보여준다. 96시간 후에, 화합물 7은 관찰된 소화 산물의 더 높은 농도를 보여준다. 이것은 시료 리라글루티드가 이 방법에 의해 분석되지 않는 더 작은 단편으로 추가로 소화되는 점이 가장 가능한 원인이었다. 소화 산물의 실제 농도는 시료 리라글루티드에서 가장 가능하게 유의하게 더 높았다. 이것은 리라글루티드가 도 4에 도시된 바와 같이 96시간 후에 유의하게 더 적은 전체 크기의 리라글루티드를 보여주는 사실에 의해 뒷받침되었다.

표 1. 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 중 50 mU/mL DPP-IV 로 37°C 에서 소화 후에,
리라글루티드 (서열번호 3; PQ001-2018-001) 및 화합물 7 (PEG-리라글루티드;
PQ001-2018-003)에 대한 리라글루티드 및 관찰된 리라글루티드 단편의 합계의
임의의 단위 농도

시간 [h]	리라글루티드 (PQ001-2018-001) [AU]에 대한 전체 크기 리라글루티드의 농도	PEG-리라글루티드 (PQ001-2018-0030 [AU]에 대한 전체 크기 리라글루티드의 농도	리라글루티드 (PQ001-2018-001) [AU]에 대한 모든 리라글루티드 단편의 농도	PEG-리라글루티드 (PQ001-2018-003) [AU]에 대한 모든 리라글루티드 단편의 농도
2	13.40	0.34	0.44	0.00
10	10.70	2.51	1.17	0.00
24	7.64	7.56	1.95	0.40
34	5.58	14.52	2.14	1.09
48	3.96	12.28	1.72	1.05
72	2.56	11.06	1.90	1.50
96	1.41	10.79	1.67	2.55

[0804]

표 2. 10 mM Na₂HPO₄ pH 7.4 중 50 mU/mL DPP-IV 로 37°C 에서 소화 후에,
리라글루티드 (서열번호 3; PQ001-2018-001) 및 화합물 7 (PEG-리라글루티드;
PQ001-2018-003)에 대한 리라글루티드 단편의 임의의 단위 농도

시간 [h]	리라글루티드 (PQ001-2018-001) [AU]에 대한 리라글루티드 AA 9-37 의 농도	리라글루티드 (PQ001-2018-003) [AU]에 대한 리라글루티드 AA 9-37 의 농도	리라글루티드 (PQ001-2018-001) [AU] 에 대한 리라글루티드 AA 13-37 의 농도	PEG-리라글루티드 (PQ001-2018-003) [AU]에 대한 리라글루티드 AA 13-37 의 농도	리라글루티드 (PQ001-2018-001) [AU]에 대한 리라글루티드 AA 25-37 의 농도	PEG-리라글루티드 (PQ001-2018-003) [AU]에 대한 리라글루티드 AA 25-37 의 농도
2	0.21	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00
10	0.65	0.00	0.52	0.00	0.00	0.00
24	0.88	0.40	0.85	0.00	0.21	0.00
34	0.85	0.69	1.09	0.39	0.20	0.00
48	0.85	1.05	0.67	0.00	0.20	0.00
72	0.79	1.50	0.69	0.00	0.42	0.00
96	0.68	2.55	0.50	0.00	0.49	0.00

[0805]

[0806]

화합물 7의 단백질분해 안정성은 리라글루티드의 안정성보다 유의하게 더 높았다. 24시간 후에, 리라글루티드는 동등한 물의 화합물 7 시료보다 대략 5배 더 많은 소화 산물을 보여주었다. 시간이 가면서, 화합물 7은 PEG화의 손실을 보여주었고, 결과적으로 소화 산물의 생성도 증가하였다. 그러나, 96시간 후에 화합물 7은 여전히 기술된 조건 하에서 대략 7배 내지 8배의 더 많은 리라글루티드를 보여주었다.

[0807]

또 다른 실험에서, 리라글루티드 (서열번호 3) 및 화합물 7을 시험관내에서 펩신으로 성공적으로 소화하였고, MALDI-TOF-MS로의 질량 분광분석법에 의해 분석하였다. 펩신으로 소화된 화합물 7의 스펙트럼을 온전한 화합물 7 및 펩신으로 소화된 리라글루티드 (서열번호 3)와 비교하였다. 이들 비교로부터, 리라글루티드의 N-말단을

화합물 7의 PEG화 부위인 것으로 결정하였다. 또한, 화합물 7의 N-말단 펩티드에 대한 유의하게 더 낮은 세기는 N-말단이 PEG에 의해 보호되는 점을 입증하였다.

[0808] 종합적으로, 화합물 7은 표준 지방 아실 변형 (예로, γ -Glu-팔미토일 리라글루티드 변형, 서열번호 3)을 갖는 리라글루티드의 컨주게이트와 비교하여, 리라글루티드의 단백질분해 안정성의 증가 및 더 긴 반감기를 제공한다. γ -Glu-지방 아실 변형과는 대조적으로, 화합물 7의 PEG화 부위가 리라글루티드의 정상 혈장 단백질분해 부위와 근접하여, 달리 임의의 다른 형태의 리라글루티드에서 단백질 분해로부터 "보호"되거나 "차단"되지 않으면서, 화합물 7은 메커니즘상으로 상이한 혈장 파괴를 보여준다. 사실상, 화합물 7이 폴리펩티드의 단백질분해 안정성의 증가를 제공하기 위하여, γ -Glu 아실 미단 변형은 (아실-변형된 GLP 폴리펩티드가 본 발명의 컨주게이트에 여전히 사용될 수 있더라도) 필요하지 않다. 컨주게이트로부터 방출 이후에 아실 미단이 없는 GLP 폴리펩티드 (예로, 리라글루티드)는 이의 온전한 형태이고, 이는 유리하게 소수성의 증가, 더 양호한 수용성 용해도 및 지방 아실 변형과 관련된 역효과의 감소를 유도한다. 따라서, 본원에 제공된 컨주게이트는 GLP의 온전한 ("생체양호한 (biobetter)") 형태를 방출할 수 있다.

[0809] 또한, 화합물 7을 RP-HPLC에 의해 분석할 때, 순도는 약 97%인 것으로 결정되었다.

[0810] 또 다른 실험에서, 다양한 양의 리라글루티드 (서열번호3) 및 화합물 7의 생물학적 활성을 세포 기반의 생체활성 검정법 (cAMP Hunter™ 리라글루티드 생체검정 키트; 디스커버엑스사)을 사용하여 평가하였다. 리라글루티드 (서열번호 3)의 증가된 양이 생물학적 활성이 증가함을 검출하였던 반면, 화합물 7의 생물학적 활성은 화합물 7의 양이 증가되면서 낮게 유지되었다 (도 9). 또 다른 실험에서, 화합물 7을 래트 혈장에서 37°C (pH 7.4)로 0, 6, 24, 48 및 76시간 동안 배양하였다. 각 시점 이후에, 물질을 화합물 7로부터의 임의의 방출된 리라글루티드의 생물학적 활성에 대해 세포 기반의 생체활성 검정법 (cAMP Hunter™ 리라글루티드 생체검정 키트; 디스커버엑스사)을 사용하여 테스트하였다. 화합물 7로부터 방출된 생물학적 활성을 갖는 리라글루티드가 검출되었다 (도 10). 이들 결과는 화합물 7이 포유류 (예로, 인간) 내에서 전구약물로서 수행 능력을 갖으며, 리라글루티드 (서열번호 3)과 비교하여 리라글루티드가 화합물 7의 PEG화 모이어티로부터 방출될 때까지 불활성을 유지하는 것으로 입증된다.

[0811] **실시예 12 - 화합물 7의 생체내 성능**

[0812] 리라글루티드 (서열번호 3) 스탁 용액은 리라글루티드를 10 mM Na₂HPO₄ (pH 7.4)에 용해하여 10 mg/mL의 농도로 제조하였다. 화합물 7 스탁 용액은 화합물 7을 50 mM 암모늄 아세테이트 (NH₄Ac) 완충액 (pH 4.5)에 용해하여 10 mg/mL 농도로 제조하였다. 동물에게 투약하기 이전에, 스탁 용액을 PBS (pH 7.4)에서 최종 농도 (5.8 nmol/kg)로 용해하였다.

[0813] 6마리의 스프라그 달리 래트의 2개 실험군을 각각 사용하였다. 첫 번째 실험군 (실험군 1)에게 리라글루티드 (서열번호 3)를 5.8 nmol/kg의 용량으로 1 mL/kg의 부피로 정맥내 투여하였다. 두 번째 실험군 (실험군 2)에게 화합물 7을 5.8 nmol/kg의 용량으로 1 mL/kg의 부피로 정맥내 투여하였다. 모든 주사는 15분 동안 꼬리 정맥 볼루스이었다.

[0814] 혈액 시료를 설하 정맥으로부터 채취하여 EDTA 미리 코팅된 바이알 내에 수집하였다. 200 μ L의 혈액을 포함하는 8개의 혈액 시료를 48시간에 걸쳐 (투약 전, 0.08, 1, 3, 6, 24, 30 및 48시간) 각 래트로부터 수집하였다. 시료를 4500 g에서 5분 동안 원심분리하고, 100 μ L의 혈장을 새로운 1.5 mL 바이알에 이동시켰다. 고정된 부피의 0.5 M 암모늄 아세테이트를 첨가하여 혈장에서 pH가 5.5에 도달하였다. 산성화 이후에, 시료를 분석 시까지 -80°C에 보관하였다. 실험군 둘 다로부터의 혈장에서 리라글루티드의 수준을 고민감도 GLP-1 ELISA 키트 (머크사 EZGLPHS-35K)를 사용하여 결정하는 한편, 세포 기반의 생체활성 검정법을 시료에서 활성 리라글루티드의 양을 측정하는데 사용하였다.

[0815] 실험군 1의 각 시점에 대한 시료 풀에서 ELISA에 의해 측정된 리라글루티드의 양을 실험군 2의 각 시점에 대한 시료 풀에서 ELISA에 의해 측정된 총 리라글루티드 및 유리 리라글루티드의 양과 비교하여 플로팅하였다 (도 11). 마찬가지로, 실험군 1에 대한 개별 시료에서 활성 검정법에 의해 측정된 활성 리라글루티드의 농도 (nmol/L)를 실험군 2에 대해 측정된 농도와 비교하였다 (도 12). 이들 결과는 화합물 7이 리라글루티드 (서열번호 3)보다 더 안정하고, 리라글루티드 (서열번호 3)보다 더 긴 반감기를 갖으며 (화합물 7의 경우 7.3시간 대 PEG화되지 않은 리라글루티드의 경우 2.9시간), 전구약물과 같이 수행할 수 있는 것을 입증하고 있다. 이들 결과는 화합물 7로부터 방출된 리라글루티드의 생물학적 활성을 검증하고, 화합물 7이 제 2형 당뇨병 환자에서 매

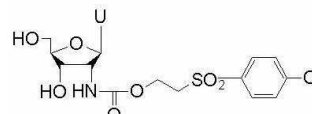
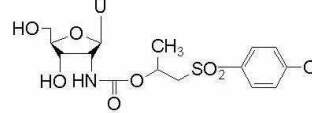
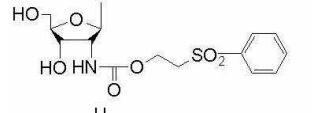
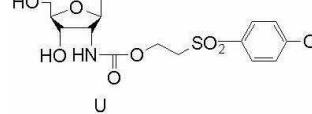
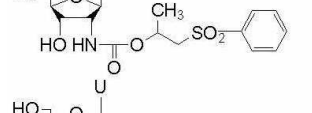
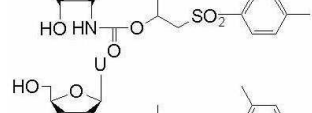
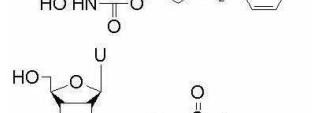

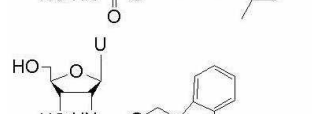
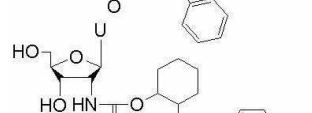
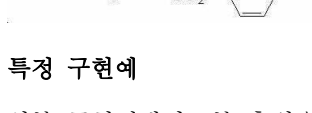
주 1회 치료로서 사용될 수 있음을 입증한다.

[0816] 종합하여, 본원에 제공된 결과는 본원에 기술된 바와 같이 PEG에 연결된 약물 (예로, 리라글루티드)이 약물이 전구약물로부터 방출될 때까지 생물학적 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않는 전구약물로서 제형화될 수 있음을 입증한다. 이것은 투약 간격 동안 혈장 농도에서 적은 변화로 인해 약물 치료에서 유해한 역효과를 감소시킬 수 있다. 또한, 본원에 제공된 결과는 약물 (예로, 리라글루티드)이 본원에 기술된 바와 같이 PEG에 연결되어 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)와 같은 효소에 의한 분해에 대하여 약물의 안정성을 증가시킬 수 있음을 입증한다. 또한, 본원에 제공된 결과는 약물 (예로, 리라글루티드)이 본원에 기술된 바와 같이 PEG에 연결되어 완전한 생물학적 활성을 갖는 약물의 조절 방출을 제공할 수 있음을 입증하기도 한다. 본원에 제공된 링커는 투여된 약물에 대한 원하는 방출 시간 또는 원하는 반감기를 선택할 수 있도록 한다.

[0817] **실시예 13. 다양한 절단가능한 기의 평가**

[0818] 포스포트리에스테르 결합의 다중 단계 절단 및 유리 약물의 방출은 작용기의 가수분해와 함께 출발한다. 이것은 보통 모든 후속 단계가 훨씬 더 신속하기 때문에 속도 제한 단계이다. 본 실시예에서는, 실시예 15에 제시된 바와 같이, 상이한 β -제거 보호기의 2'-아미노우리딘 및 클로로포르메이트로부터 획득된 카바메이트를 아세토니트릴에 용해시키고, 200 μ L의 이러한 용액을 0.3 M TRIS 완충액 (PBS) pH 8.0 (1.8 mL)에 첨가하였다. 이것은 신속하게, HPLC 내부 표준 기준물질로서 사용되는 3'-아지도 티미딘의 첨가로 이어졌으며, 시료를 37°C에서 배양하였다. 이 혼합물의 시료를 다양한 시점에 획득하고, 출발 카바메이트의 소멸 및 2'-아미노 우리딘의 형성을 모니터링하여 분석하였다. pH 8.0에서 얻은 결과는 pH 7.4 (생리학적 조건)에 대해 단순하게 4를 곱하기 하여 재계산될 수 있었다 (예로, OH⁻ 농도의 감소).

[0819] 이들 연구로부터의 결과는 하기 표에 제시되어 있다.

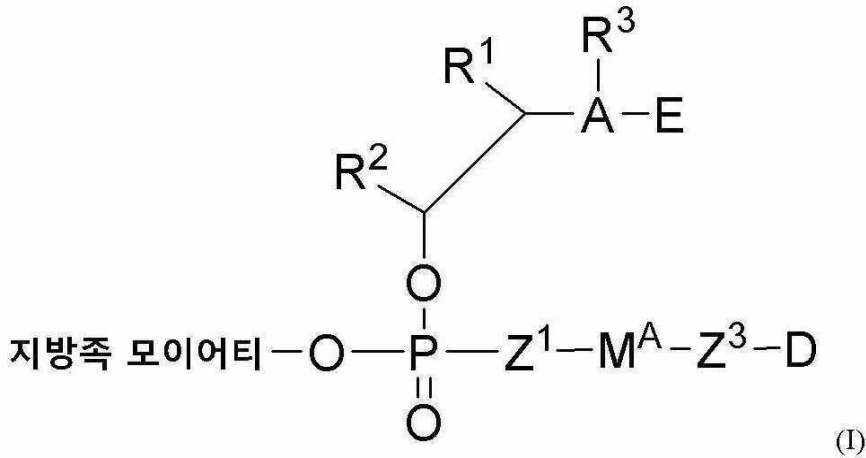
	pH 8.0 에서 T _{1/2}	pH 7.4 에서 T _{1/2}
	1.6시간	6.4시간 (계산됨)
	2.4시간	9.6시간 (계산됨)
	3.2시간	12.8시간 (계산됨)
	3.3시간	13 시간 (계산됨)
	8.0시간	32시간 (계산됨)
	12.5시간	48시간 (실제)
	---	50시간 (실제)
	---	56시간 (실제)
	19시간	77시간 (실제)
	7.3 일	29 일 (계산됨)
	안정	안정

[0820]

[0821] 특정 구현예

[0822] 일부 구현예에서, 본 출원은 조항 1 내지 126에 기술된 바와 같이, 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물, 뿐만 아니라 이들 화합물을 사용하기 위한 약제학적 조성물 및 방법을 제공한다.

[0823] 조항 1. 화학식 (I)의 화합물



[0824]

[0825] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[0826] 여기서, 지방족 모이어티는 중합체, R^P 및 중합체-L-(CH₂)_m- 및 중합체-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-로부터 선택되는 기로부터 선택되고;

[0827] R^P 는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₃ 알킬-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m- 및 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0828] L은 연결기이고;

[0829] m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0830] D는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체의 잔기이고;

[0831] Z^1 는 O, S 및 N(R^N)로부터 선택되고;

[0832] Z^3 는 O 및 N(R^N)로부터 선택되거나, Z^3 는 부재하고;

[0833] A는 O 또는 N이고, 여기서 A가 O일 때 R^3 는 부재하고;

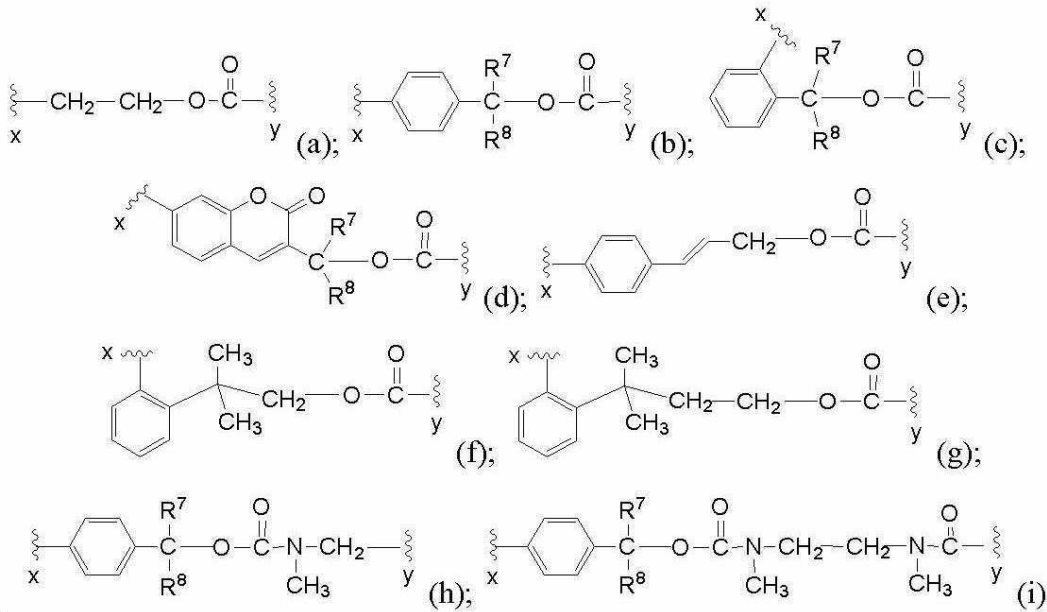
[0834] R^N 는 H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

[0835] R^3 는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나,

[0836] R^3 및 R^1 이 A 및 R^1 이 부착된 탄소 원자와 다함께 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하거나;

[0837] R^3 및 R^2 는 A, R^1 이 부착된 탄소 원자 및 R^2 가 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하고;

[0838] M^A 는 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-회생기이고,



[0839]

[0840] 여기서 x 는 Z^1 에 대한 부착점을 표시하고, y 는 Z^3 에 대한 부착점을 표시하고;

[0841] R^1 및 R^2 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

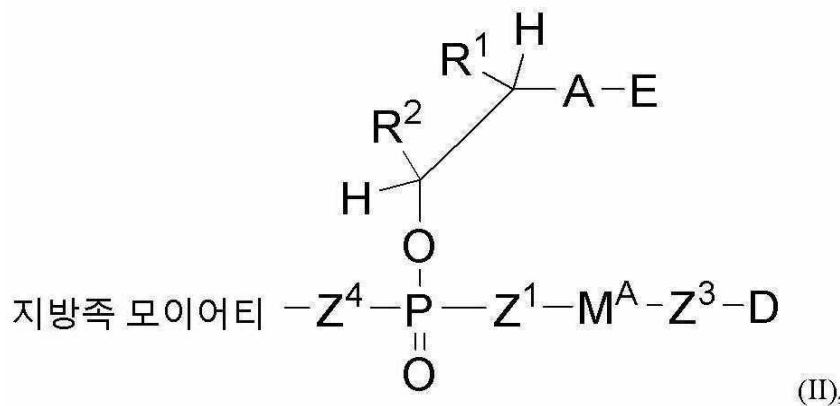
[0842] R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성하거나;

[0843] R^1 및 R^2 는 다함께 연결되어 리보스 고리계를 형성하고;

[0844] R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0845] E는 절단가능한 모이어티이다.

[0846] 조항 2. 화학식 (II)의 화합물



[0847]

[0848] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[0849] 여기서, 지방족 모이어티는 중합체, R^p 및 중합체- $L-(CH_2)_m-$ 및 중합체- $L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-$ 로부터 선택되는 기로부터 선택되고;

[0850] R^p 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m- 및 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0851] L은 연결기이고;

[0852] m 및 p는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0853] D는 생물학적 활성을 갖는 약물의 잔기이고;

[0854] Z¹는 O, S 및 N(R^N)로부터 선택되고;

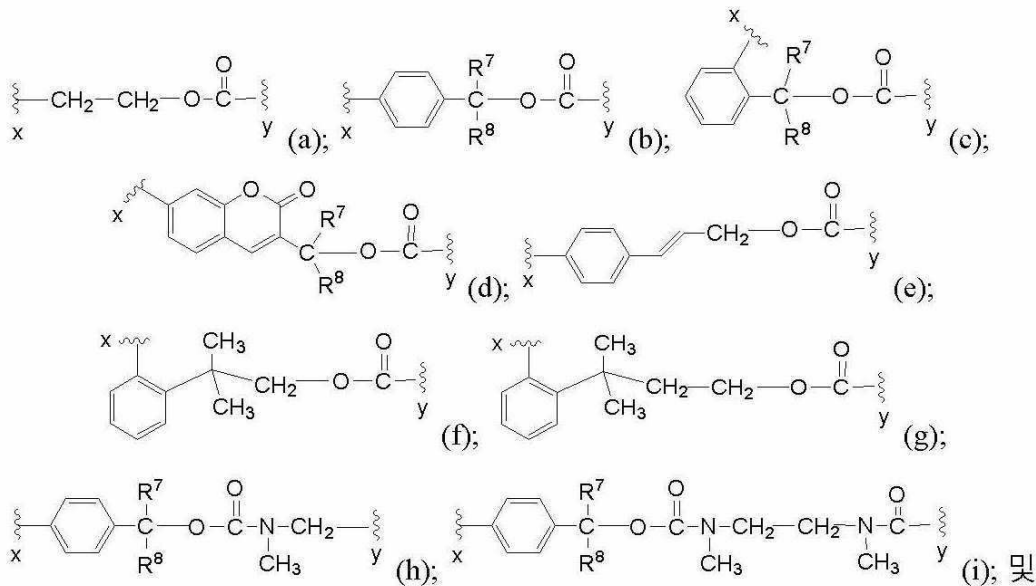
[0855] Z³는 O 및 N(R^N)로부터 선택되거나, Z³는 부재하고;

[0856] Z⁴는 O 및 S로부터 선택되고;

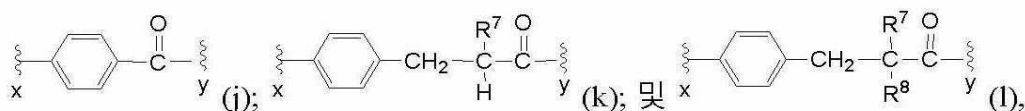
[0857] A는 O 및 N(R^N)로부터 선택되고;

[0858] R^N는 H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고;

[0859] M^A는 (i) 화학식 (a) 내지 (i) 중 어느 하나를 갖는 자가-희생기



[0860] (ii) 화학식 (j) 내지 (l) 중 어느 하나로부터 선택된 안정한 디라디칼



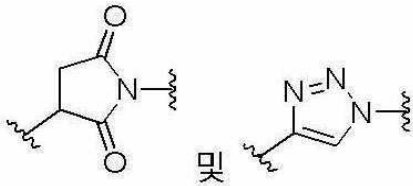
[0862] 로부터 선택되는 디라디칼이고,


[0864] 여기서 x는 Z¹에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z³에 대한 부착점을 표시하고;

[0865] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

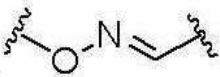
[0866] R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 연결되어 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 5- to 14-원 헤테로아릴을 형성하거나;


- [0867] R^1 및 R^2 는 다함께 연결되어 리보스 고리계를 형성하고;
- [0868] R^7 및 R^8 은 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬, 아미노, (C_{1-6} 알킬)아미노, 디-(C_{1-6} 알킬)아미노, 아실아미노 및 보호된 아미노기로부터 선택되고;
- [0869] E는 절단가능한 모이어티이다.
- [0870] 조항 3. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 지방족 모이어티는 중합체, R^p 및 하기 화학식의 기로부터 선택되고,
- [0871] 중합체-L-(CH_2)_m-;
- [0872] R^p 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬이고; m은 1 내지 10의 정수인, 화합물.
- [0873] 조항 4. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 지방족 모이어티는 하기 화학식의 기로부터 선택되는, 화합물:
- [0874] 중합체-L-(CH_2)_m-.
- [0875] 조항 5. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, L은 헤테로시클로알킬렌 또는 헤테로아틸렌을 포함하는 연결기인, 화합물.
- [0876] 조항 6. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, L은 숙신이미드 또는 트리아졸을 포함하는 연결기인, 화합물.
- [0877] 조항 7. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, L은 다음의 화학식 중 어느 하나의 연결기이고,



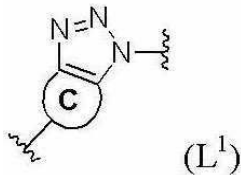
- [0878]
- [0879] 여기서 는 중합체 또는 CH_2 기에 대한 연결기의 부착점을 표시하는, 화합물.


- [0880] 조항 8. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 연결기 L은 하기 화학식의 연결기이고,



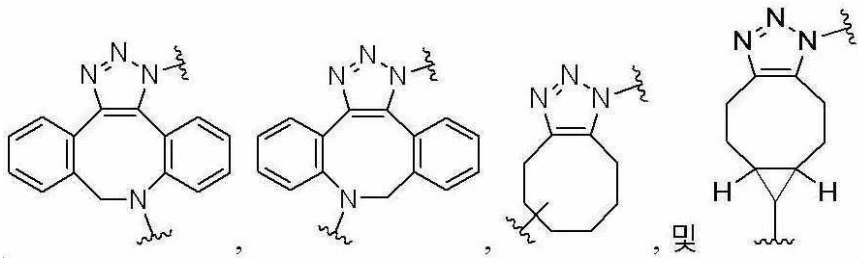
- [0881]
- [0882] 여기서 는 중합체 또는 CH_2 기에 대한 연결기의 부착점을 표시하는, 화합물.

- [0883] 조항 9. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 연결기 L은 화학식 (L^1)의 기를 포함하고,



- [0884]
- [0885] 여기서 고리 C는 선택적으로 치환된 C_{8-16} 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 C8-16 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 8- 내지 16-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 는 중합체 또는 CH_2 기에 대한 연결기의 부착점을 표시하는, 화합물.

[0886] 조항 10. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (L¹)의 기는 다음의 화학식 중 어느 하나로부터 선택된다:



[0887] 조항 11. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, m은 1 내지 6의 정수인, 화합물.

[0889] 조항 12. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, m은 1 내지 4의 정수인, 화합물.

[0890] 조항 13. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 지방족 모이어티는 중합체인, 화합물.

[0891] 조항 14. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화된 폴리올), 폴리(올리핀성 알코올), 폴리(α -히드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리옥사졸린 및 이들의 공중합체로부터 선택되는, 화합물.

[0892] 조항 15. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜인, 화합물.

[0893] 조항 16. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 선형인, 화합물.

[0894] 조항 17. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 분지형인, 화합물.

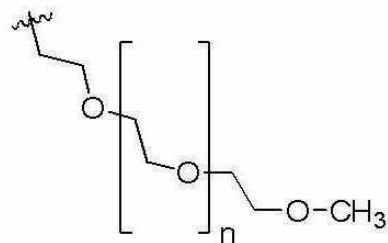
[0895] 조항 18. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 500 Da 내지 약 40,000 Da의 평균 분자량을 갖는, 화합물.

[0896] 조항 19. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 1,000 Da 내지 약 30,000 Da의 평균 분자량을 갖는, 화합물.

[0897] 조항 20. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 1,000 Da 내지 약 20,000 Da의 평균 분자량을 갖는, 화합물.

[0898] 조항 21. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 5,000 Da 내지 약 20,000 Da의 평균 분자량을 갖는, 화합물.

[0899] 조항 22. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 다음의 구조식을 갖는, 화합물:



[0900] 조항 23. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, n은 1 내지 1,000의 정수인, 화합물.

[0902] 조항 24. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, n은 1 내지 800의 정수인, 화합물.

[0903] 조항 25. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, n은 1 내지 300의 정수인, 화합물.

[0904] 조항 26. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, n은 1 내지 100의 정수인, 화합물.

[0905] 조항 27. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, n은 10, 20, 50, 100, 200, 250, 300, 500, 600 및 1000으로부터 선택되는, 화합물.

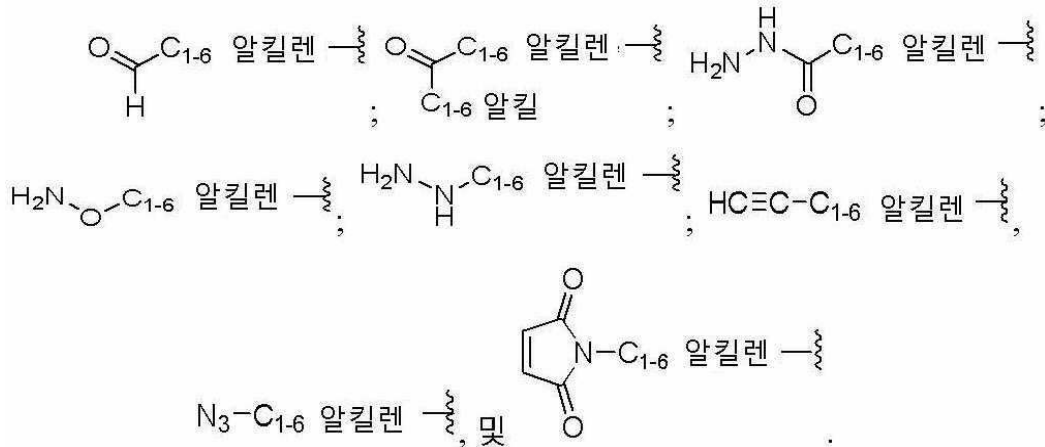
[0906] 조항 28. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 지방족 모이어티는 R^p인, 화합물.

[0907] 조항 29. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^P는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬인, 화합물.

[0908] 조항 30. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^P는 이소프로필인, 화합물.

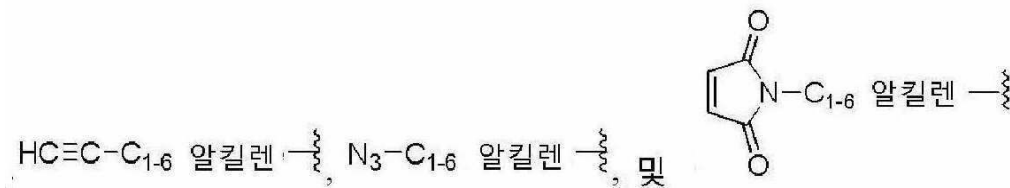
[0909] 조항 31. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^P는 시아노에틸인, 화합물.

[0910] 조항 32. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^P는 다음의 화학식 중 어느 하나의 기로부터 선택되는, 화합물:



[0911]

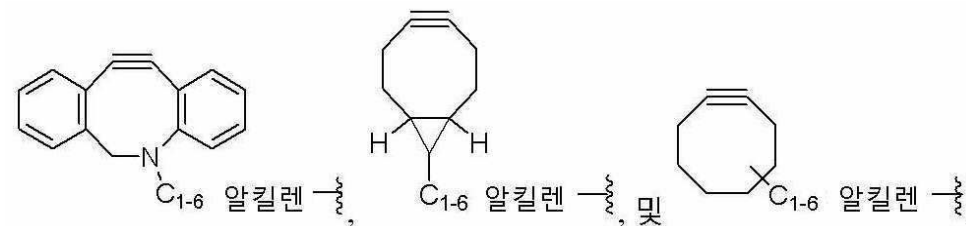
[0912] 조항 33. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 다음의 화학식 중 어느 하나의 기로부터 선택되는, 화합물:



[0913]

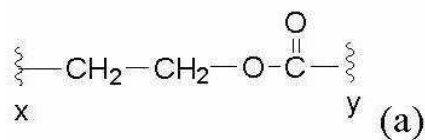
[0914] 조항 34.

[0915] 조항 35. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^P는 다음의 화학식 중 어느 하나로부터 선택되는, 화합물:



[0916]

[0917] 조항 36. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, Z¹은 S이고, M^A는 화학식 (a)의 자가-회생기이고,



[0918]

[0919] 여기서 x는 Z¹에 대한 부착점을 표시하고, y는 Z³에 대한 부착점을 표시하는, 화합물.

[0920] 조항 37. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

[0921] 조항 38. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R¹ 및 R²는 각각 수소인, 화합물.

[0922] 조항 39. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 은 다함께 C_{3-7} 시클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.

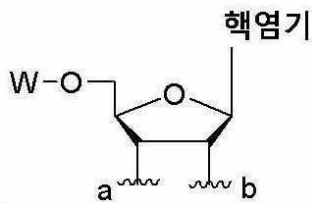
[0923] 조항 40. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, C_{3-7} 시클로알킬 고리는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0924] 조항 41. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 다함께 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하는, 화합물.

[0925] 조항 42. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리는 피롤리딘, 피페리딘, 테트라히드로퓨란 및 테트라히드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0926] 조항 43. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 다함께 리보뉴클레오시드의 리보스 고리계를 형성하는, 화합물.

[0927] 조항 44. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 다함께 하기 화학식의 리보스 고리계를 형성하고,



[0928]

[0929] 여기서 a는 O에 대한 부착점을 표시하고, b는 A에 대한 부착점을 표시하거나, a가 A에 대한 부착점을 표시하고, b는 O에 대한 부착점을 표시하며, W는 H, 아실기 및 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0930] 조항 45. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 핵염기는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민, 우라실 그리고 기타 천연 및 비-천연 핵염기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

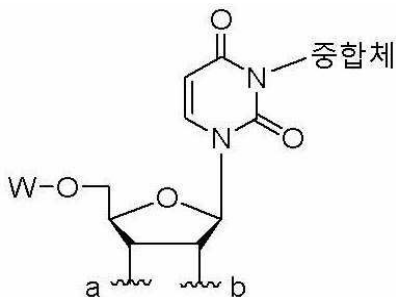
[0931] 조항 46. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 핵염기는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민 및 우라실로 이루어진 군 으로부터 선택되는, 화합물.

[0932] 조항 47. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 핵염기는 5-메틸시토신, 슈도우리딘, 디히도우리딘, 이노신, 7- 메틸구아노신, 하이폭산틴 및 크산틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0933] 조항 48. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 핵염기는 형광기를 포함하는, 화합물.

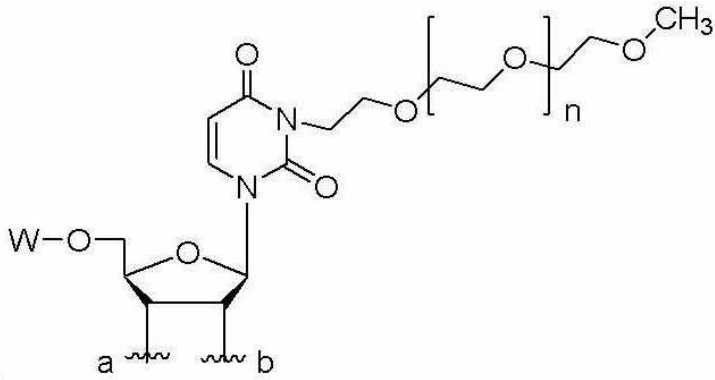
[0934] 조항 49. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 핵염기는 중합체를 포함하는, 화합물.

[0935] 조항 50. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 다함께 하기 화학식의 리보스 고리계를 형성하는, 화합 물:



[0936]

[0937] 조항 51. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 다함께 하기 화학식의 리보스 고리계를 형성하는, 화합 물:



[0938]

[0939]

[0940]

[0941]

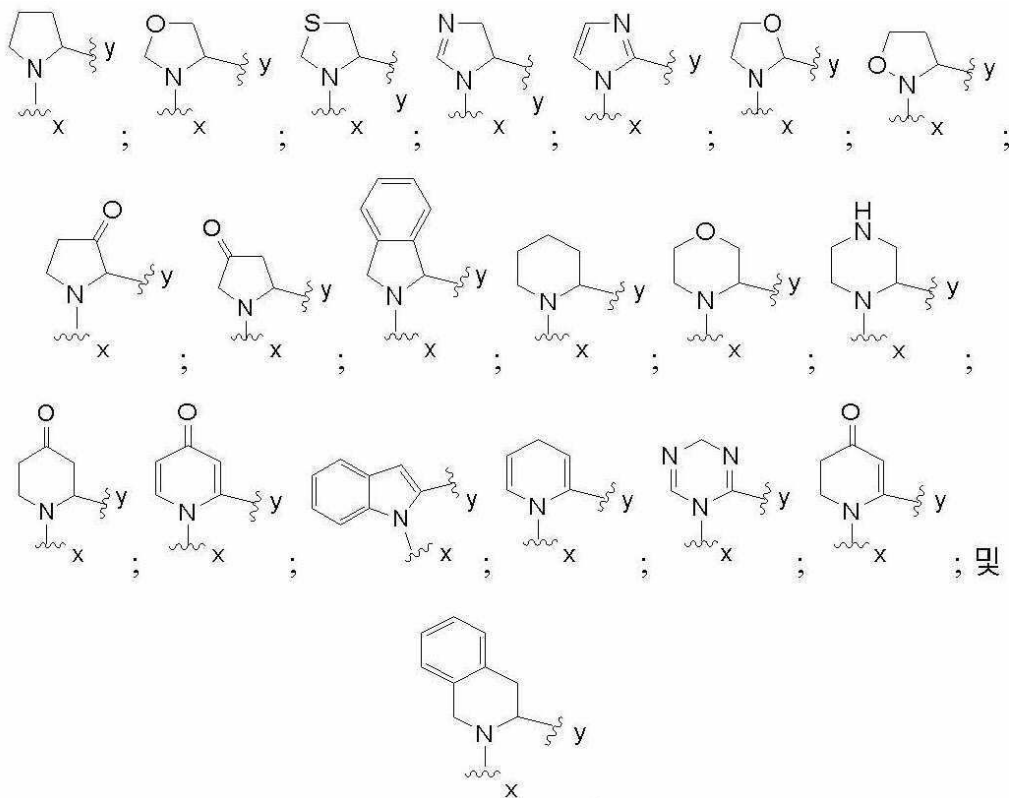
[0942]

조항 52. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 O인, 화합물.

조항 53. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 NR³인, 화합물.

조항 54. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R³ 및 R¹은 A 및 R¹이 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하는, 화합물.

조항 55. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 4- 내지 7-원 지방족 헤테로고리상 고리는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고,



[0943]

[0944]

[0945]

[0946]

[0947]

[0948]

여기서 x는 E에 대한 부착점을 표시하고, y는 R¹이 부착되는 탄소에 대한 부착점을 표시하는, 화합물.

조항 56. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R³ 및 R²는 A, R¹이 부착된 탄소 원자 및 R²가 부착된 탄소 원자와 다함께, 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 지방족 헤테로고리상 고리를 형성하는, 화합물.

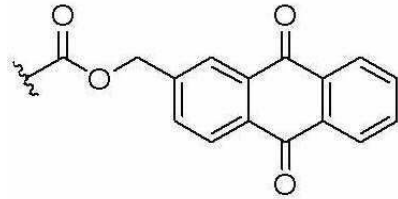
조항 57. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 NH인, 화합물.

조항 58. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 N(C₁₋₆ 알킬)인, 화합물.

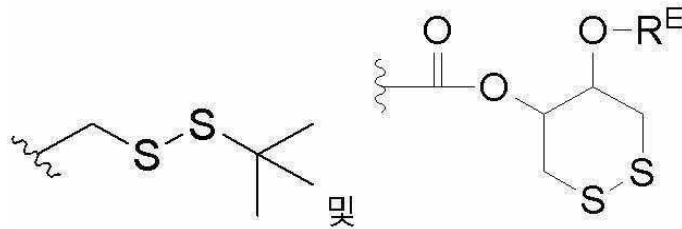
조항 59. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 에스테라제, 특이적 또는 비-특이적 펩티다제, 환원효소, 산화효소, 글리코시다제, 가수분해효소, 글리코실 전이효소 및 트랜스아미나제로 이루어진 군으로부터 선택된 효소

에 의해 절단가능한, 화합물.

- [0949] 조항 60. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 에스테라제, 환원효소, 산화효소, 글리코시드 가수분해효소 및 글리코실 전이효소로 이루어진 군으로부터 선택된 효소에 의해 절단가능한, 화합물.
- [0950] 조항 61. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 산성 또는 생리학적 pH에서 비-효소적으로 절단가능한, 화합물.
- [0951] 조항 62. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 아실기, 0-메틸-아실기, 메틸 아지도기, 당 잔기, 보호된 아세탈 또는 카보네이트 에스테르인, 화합물.
- [0952] 조항 63. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 환원효소에 의해 절단가능한, 화합물.
- [0953] 조항 64. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 0이고, E는 하기 화학식의 기인, 화합물:

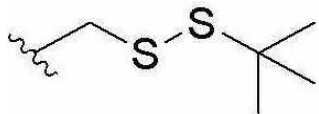


- [0954] 조항 65. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 생체원성 티올에 의해 절단가능한 디티오기를 포함하는, 화합물.
- [0956] 조항 66. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 글루타치온에 의해 절단가능한, 화합물.
- [0957] 조항 67. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 다음의 화학식 중 어느 하나의 기이고,

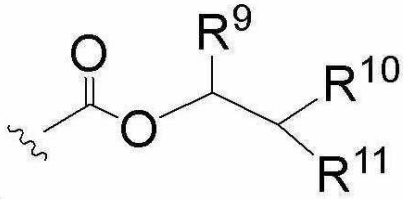


- [0958] 여기서 R^E는 C₁₋₆ 알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

- [0960] 조항 68. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 0이고, E는 하기 화학식의 기이다:



- [0961] 조항 69. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 글리코시드 가수분해효소에 의해 절단가능한, 화합물.
- [0963] 조항 70. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 포도당, 갈락토스, 만노스 및 글루쿠론산으로부터 선택되는 당 잔기인, 화합물.
- [0964] 조항 71. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 에스테라제 효소에 의해 절단가능한, 화합물.
- [0965] 조항 72. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 아실기, 카보네이트 에스테르 및 0-메틸-아실 에스테르로부터 선택되는, 화합물.
- [0966] 조항 73. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 생리학적 pH에서 가수분해에 의해 절단가능한, 화합물.
- [0967] 조항 74. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 아실기인, 화합물.
- [0968] 조항 75. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 NR^N 또는 NR³이고, E는 하기 화학식의 절단가능한 모이어티이고,



[0969]

[0970] 여기서, R^9 은 H, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

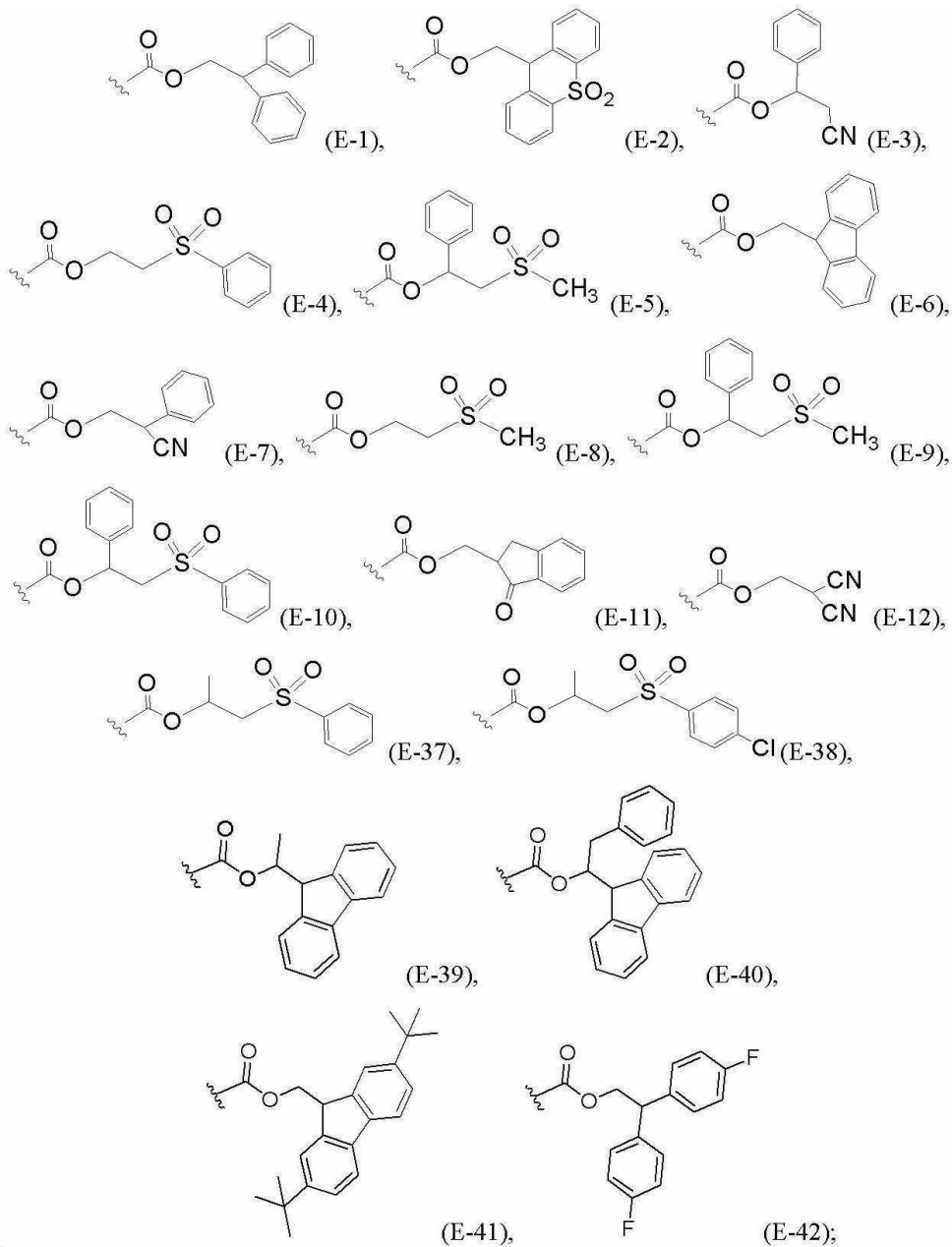
[0971] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, CN, NO_2 , COR^{12} , SOR^{12} 또는 SO_2R^{12} , 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 및 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0972] R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 다함께 하나 이상의 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴 고리와 융합된 선택적으로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0973] R^{12} 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴로부터 선택되는, 화합물.

[0974] 조항 76. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, A는 NH이고, R^9 은 H 및 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴로부터 선택되는, 화합물.

[0975] 조항 77. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 다음의 화학식 (E-1) 내지 (E-12) 및 (E-37) 내지 (E-42) 중 어느 하나의 절단가능한 모이어티이고,



[0976]

[0977]

여기서, 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 또는 (E-39) 내지 (E-41)에서 페닐 고리 중 어느 하나는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, OH, NO₂, CN, 할로젠 및 아실로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[0978]

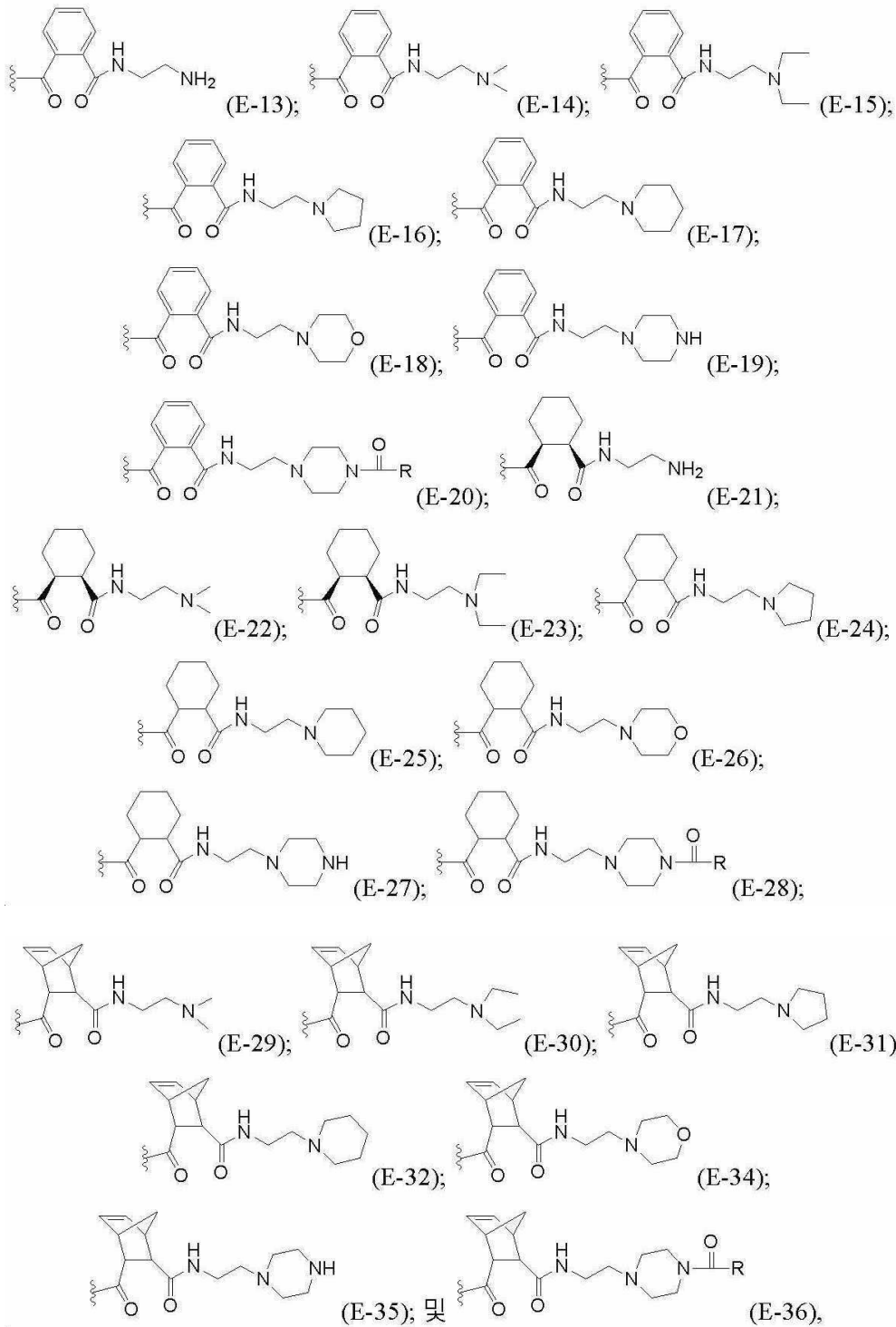
조항 78. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 상기 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 또는 (E-39) 내지 (E-41) 중 어느 하나의 절단가능한 모이어티인, 화합물.

[0979]

조항 79. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (E-1) 내지 (E-12), (E-37) 또는 (E-39) 내지 (E-41)에서 페닐 고리 중 어느 하나는 F, Cl, CN, 아세틸, NO₂ 및 CF₃로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[0980]

조항 80. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 다음의 화학식 (E-13) 내지 (E-36) 중 어느 하나의 기인, 화합물이고,



[0981]

[0982]

[0983]

[0984]

[0985]

[0986]

[0987]

여기서 R은 C₁₋₆ 알킬인, 화합물.

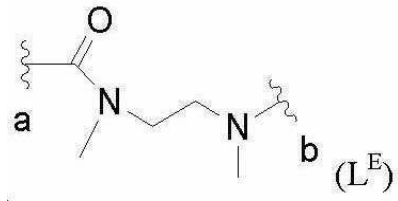
조항 81. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 산성 pH에서 절단가능한, 화합물.

조항 82. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 아세탈, 오르토-에스테르 및 치환된 트리닐 메틸에테르로부터 선택된 기인, 화합물.

조항 83. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 테트라히드로푸라닐, 4-메톡시테트라히드로피란-4-일, 1,5-디카르보-메톡시펜타닐, 메톡시 이소프로필 아세탈, 메톡시 시클로헥세닐 아세탈, 디메톡시트리틸, 트리메톡시트리틸 및 픽실로부터 선택되는, 화합물.

조항 84. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 절단가능한 모이어티 E는 하기 화학식 (L^E)의 기를 사용하여 A에

부착되고,



[0988]

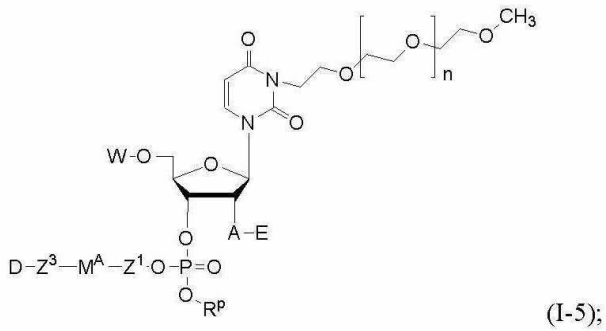
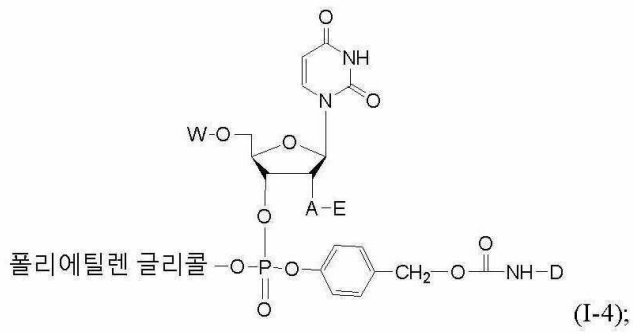
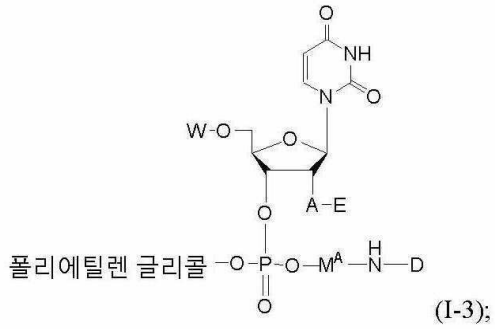
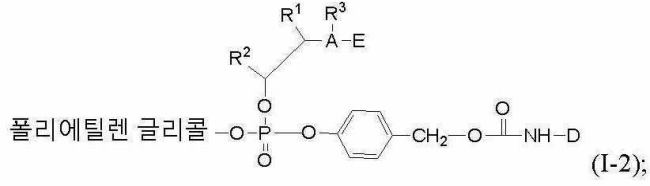
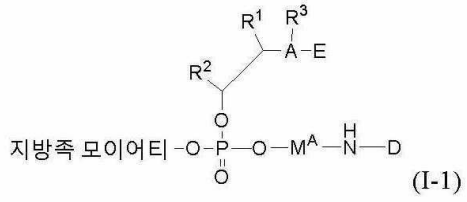
[0989] 여기서 a는 A에 대한 부착점을 표시하고, b는 E에 대한 부착점을 표시하는, 화합물.

[0990] 조항 85. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, D는 GLP-1 폴리펩티드의 잔기인, 화합물.

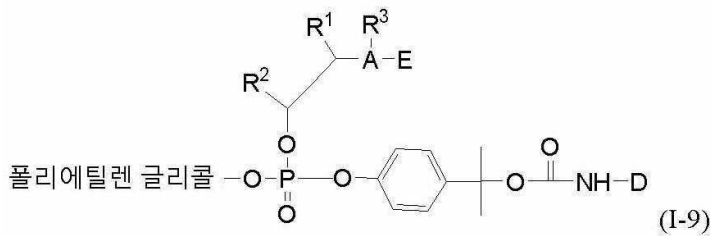
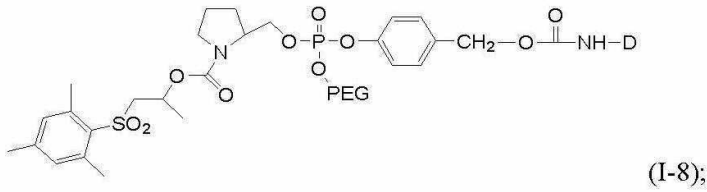
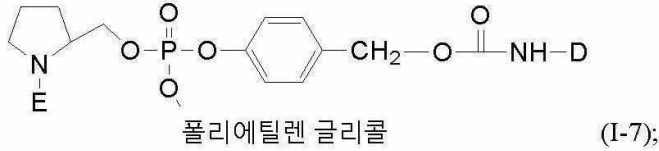
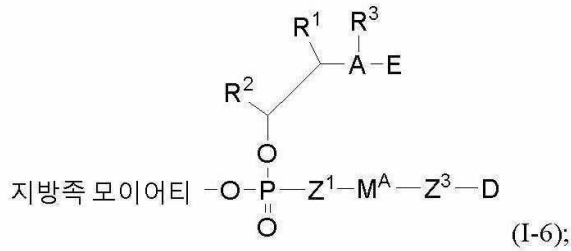
[0991] 조항 86. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, D는 GLP-1 폴리펩티드 유사체의 잔기인, 화합물.

[0992] 조항 87. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, GLP-1 폴리펩티드 유사체는 리라글루티드인, 화합물.

[0993] 조항 88. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음의 화학식 중 어느 하나를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[0994]



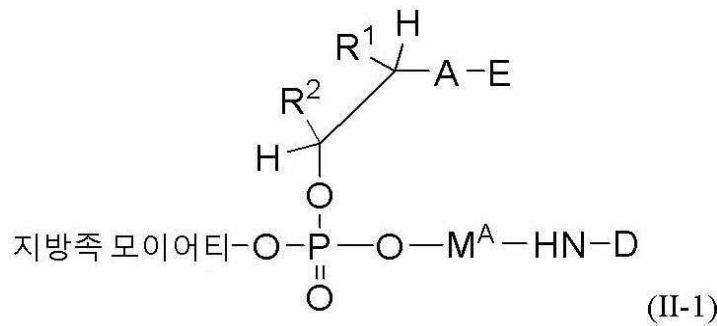
[0995]

[0996]

[0997]

조항 89. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,

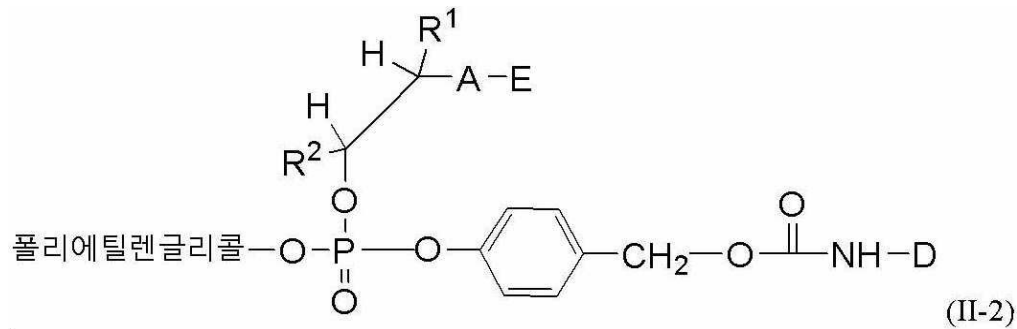
상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-1)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[0998]

[0999]

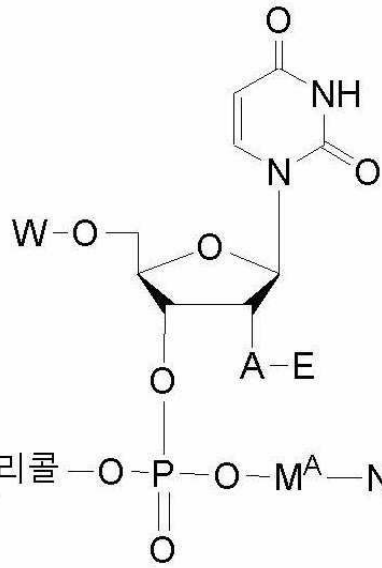
조항 90. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-2)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1000]

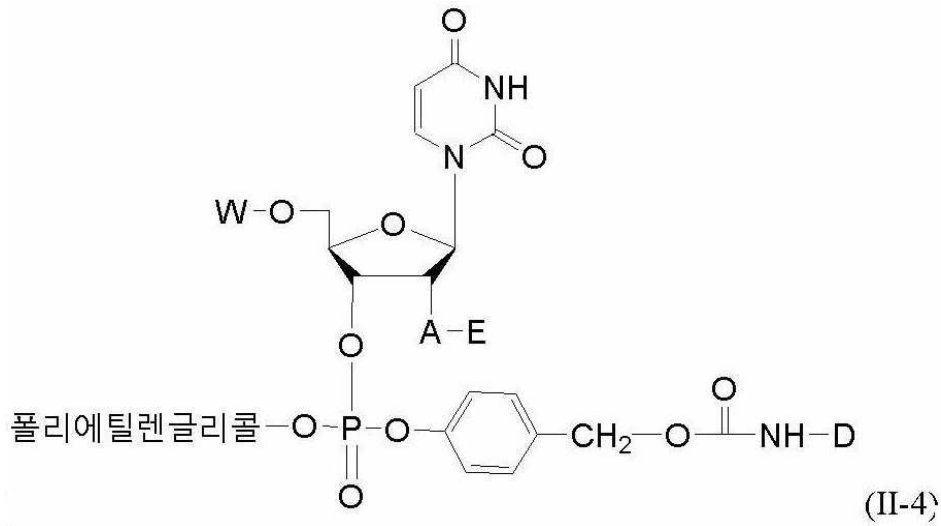
[1001]

조항 91. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-3)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



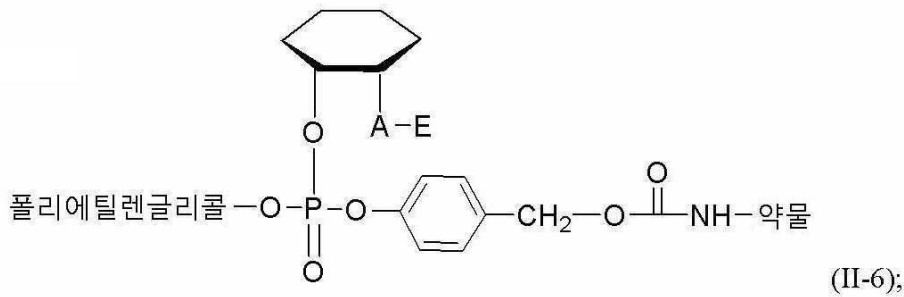
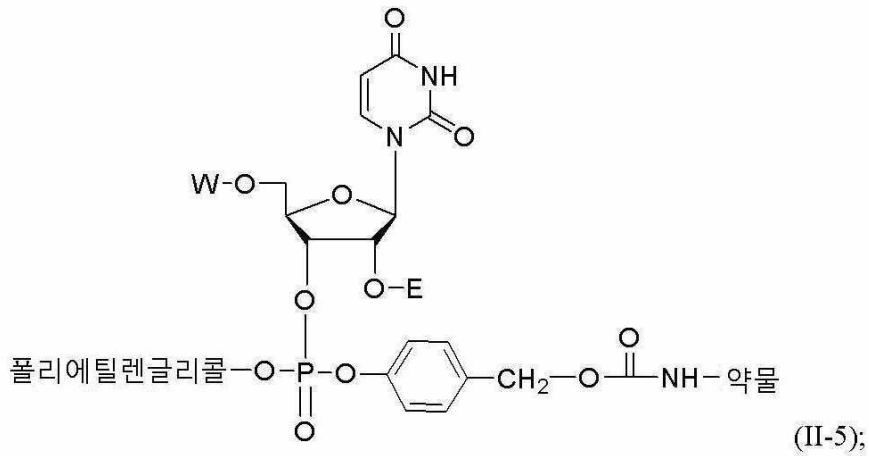
[1002]

[1003] 조항 92. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-4)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

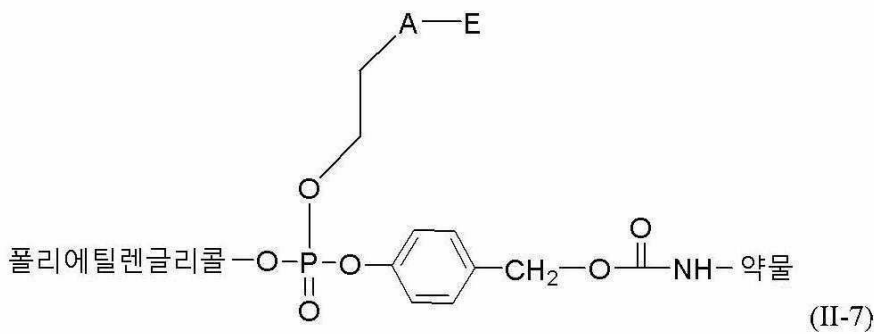


[1004]

[1005] 조항 93. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-5) 내지 (II-7)을 갖는, 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:



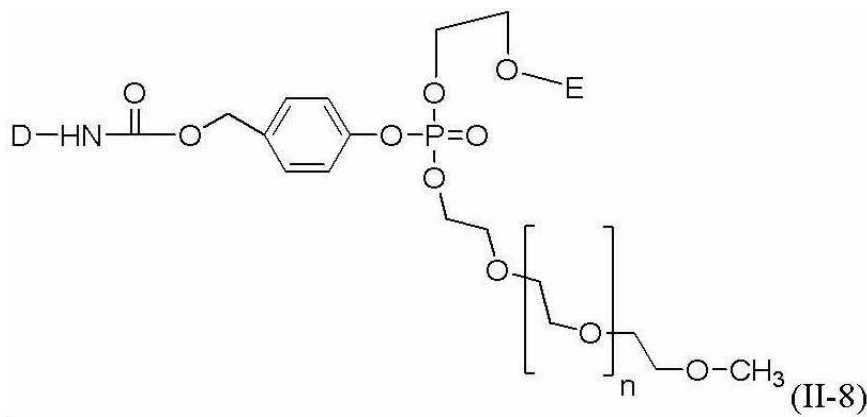
및



[1006]

[1007]

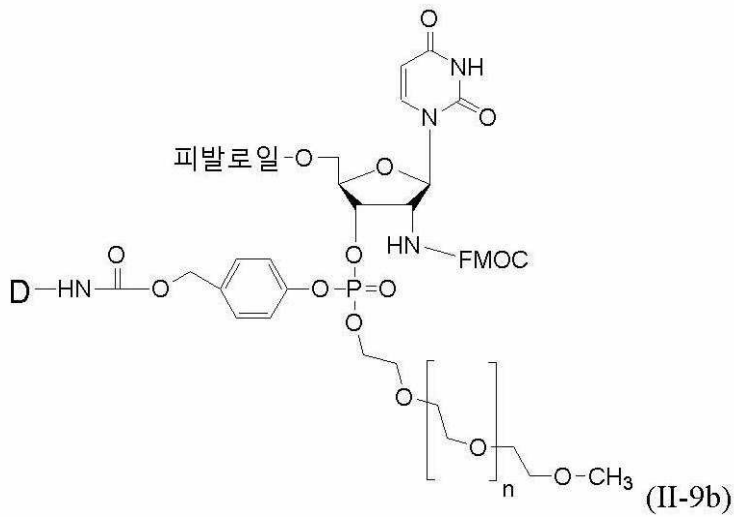
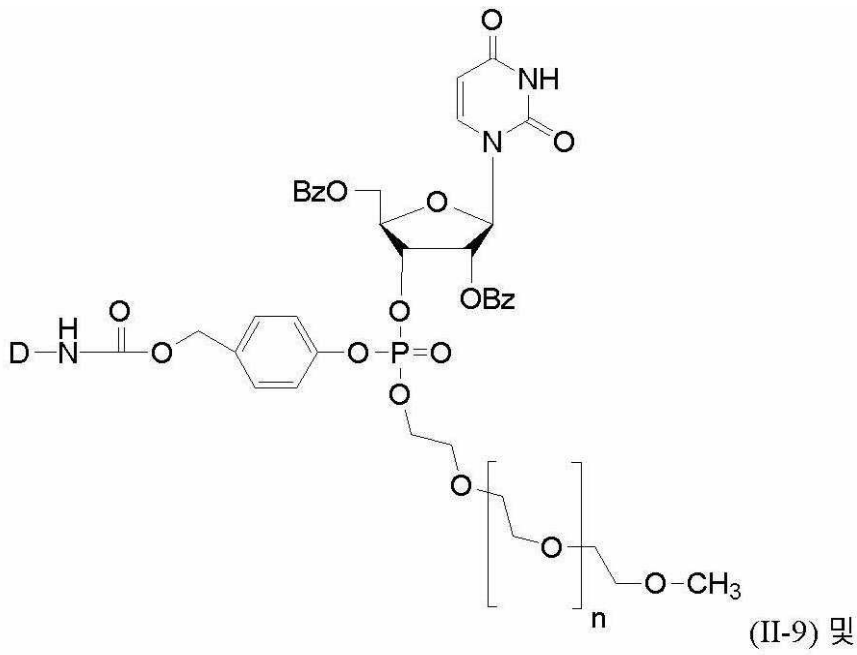
조항 94. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-8)을 갖는, 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1008]

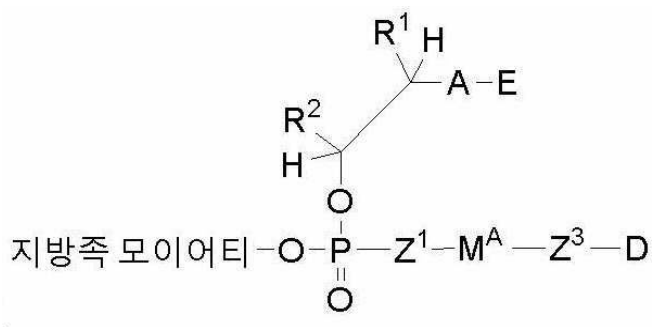
[1009]

조항 95. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 다음의 화학식 중 어느 하나를 갖는, 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:



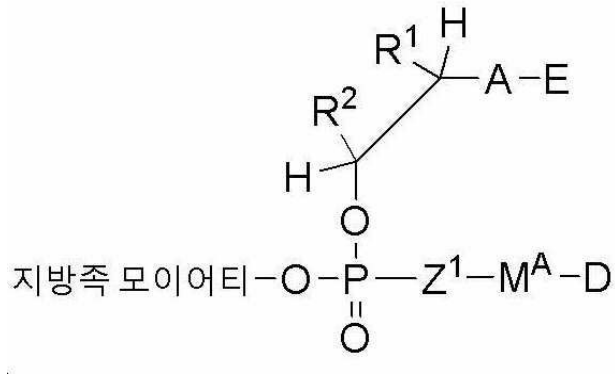
[1010]

[1011] 조항 96. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-10a)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



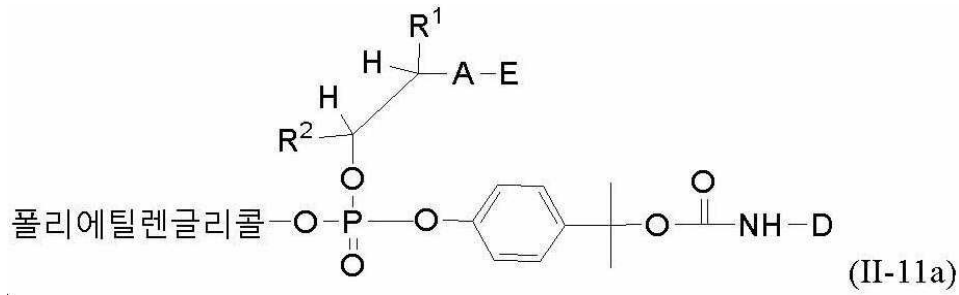
[1012]

[1013] 조항 97. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-10)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



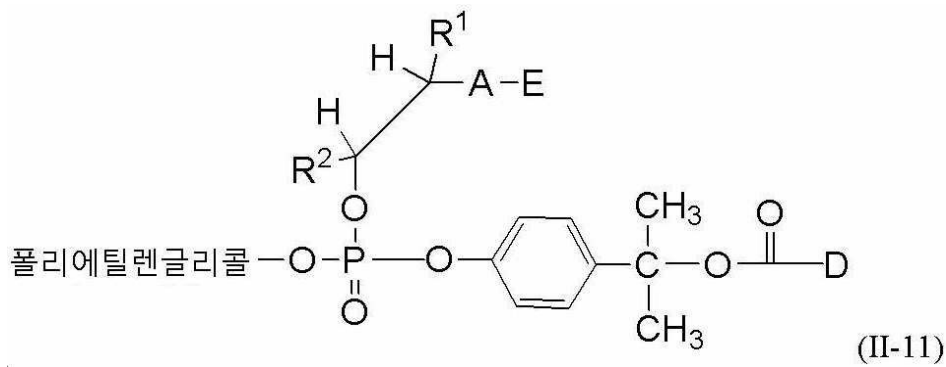
[1014]

[1015] 조항 98. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-11a)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



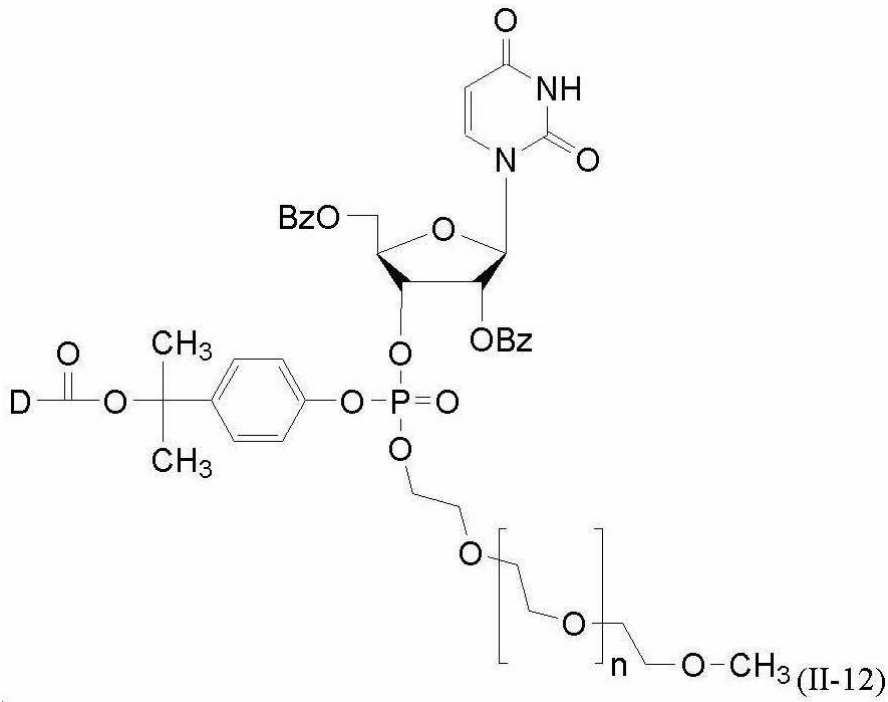
[1016]

[1017] 조항 99. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-11)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1018]

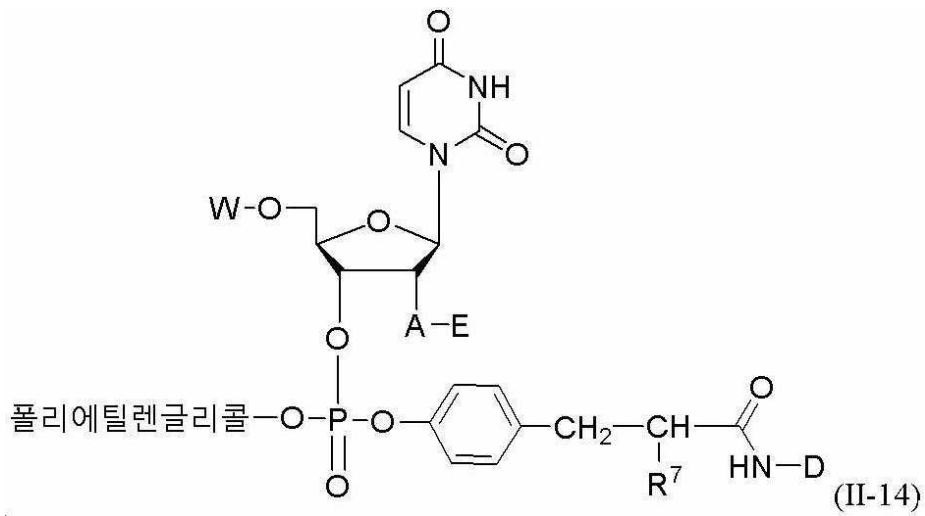
[1019] 조항 100. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-12)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1020]

[1021]

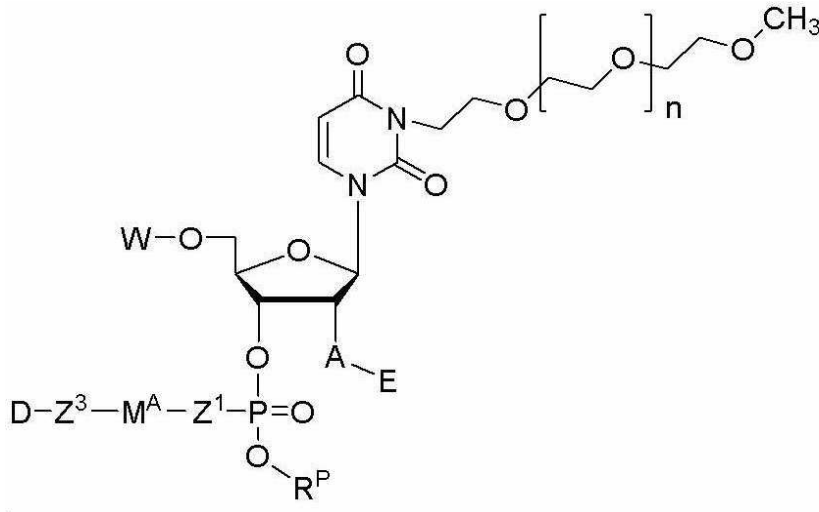
조항 101. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-14)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1022]

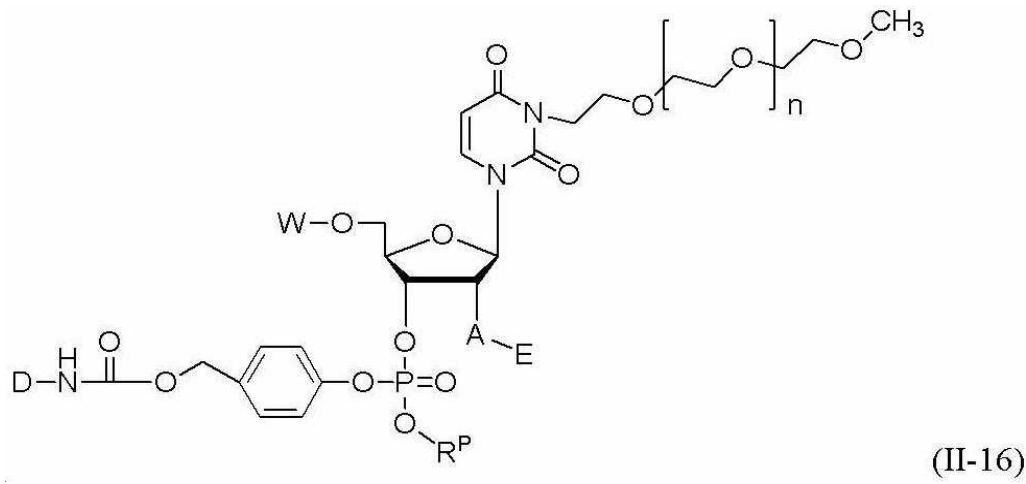
[1023]

조항 102. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-15)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1024]

[1025] 조항 103. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-16)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



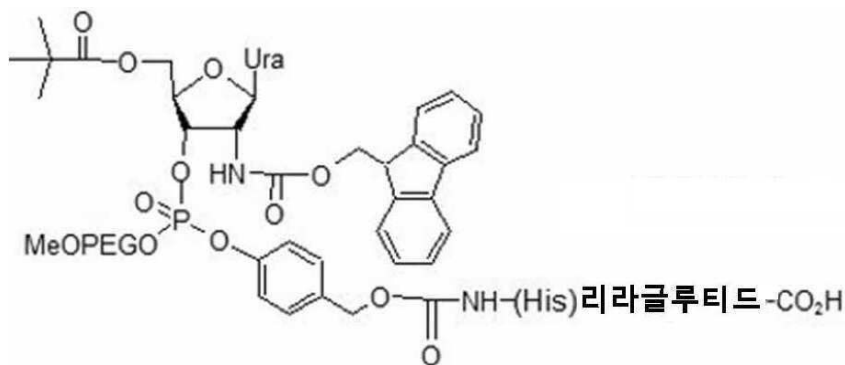
[1026]

[1027] 조항 104. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^P 는 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

[1028] 조항 105. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^P 는 이소프로필인, 화합물.

[1029] 조항 106. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, R^P 는 시아노에틸인, 화합물.

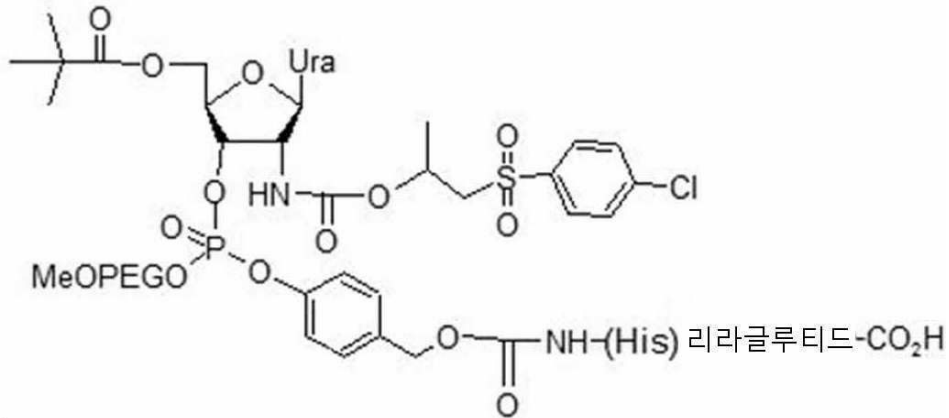
[1030] 조항 107. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



[1031]

[1032] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

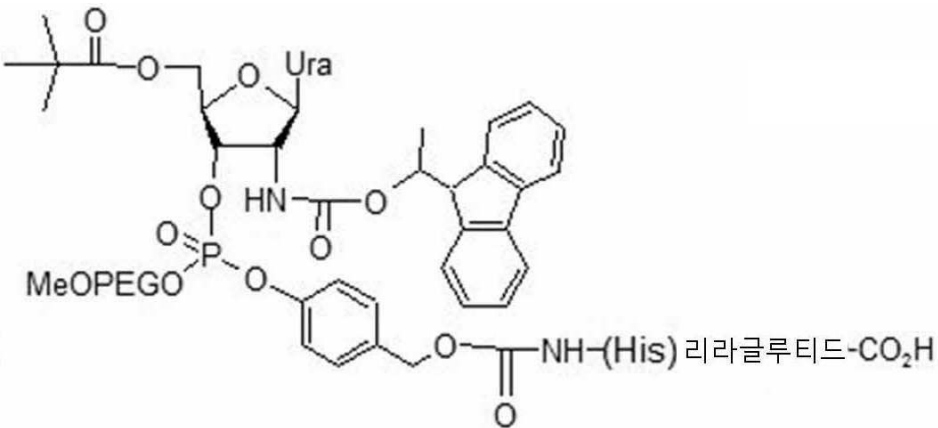
[1033] 조항 108. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



[1034]

[1035] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

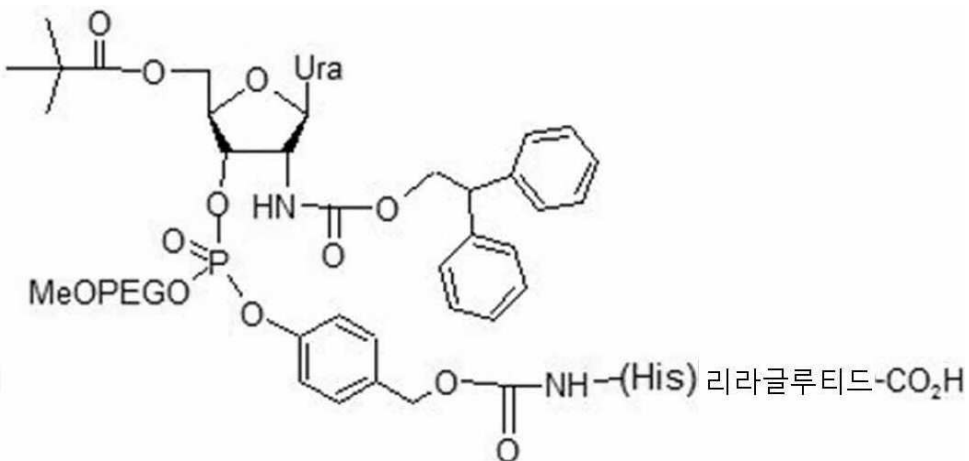
[1036] 조항 109. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



[1037]

[1038] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

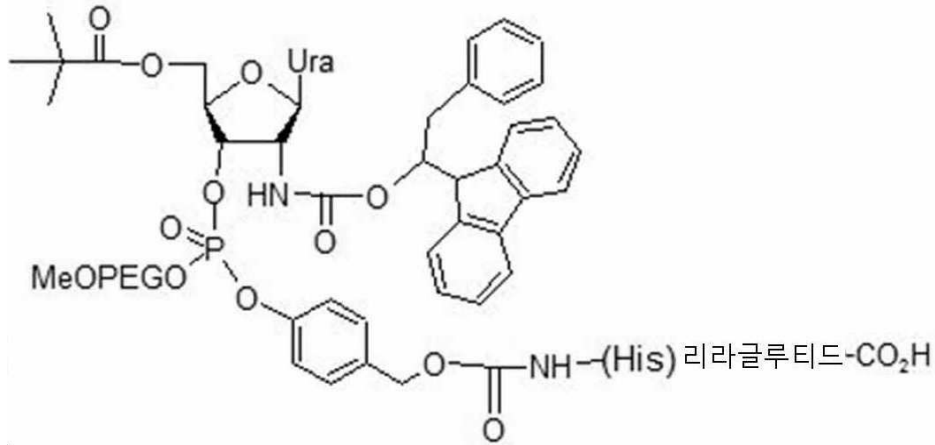
[1039] 조항 110. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



[1040]

[1041] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

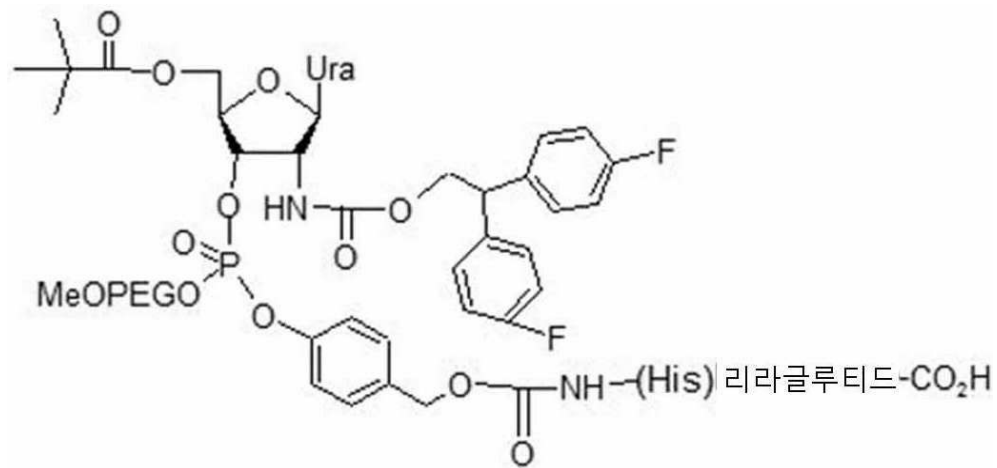
[1042] 조항 111. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



[1043]

[1044] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

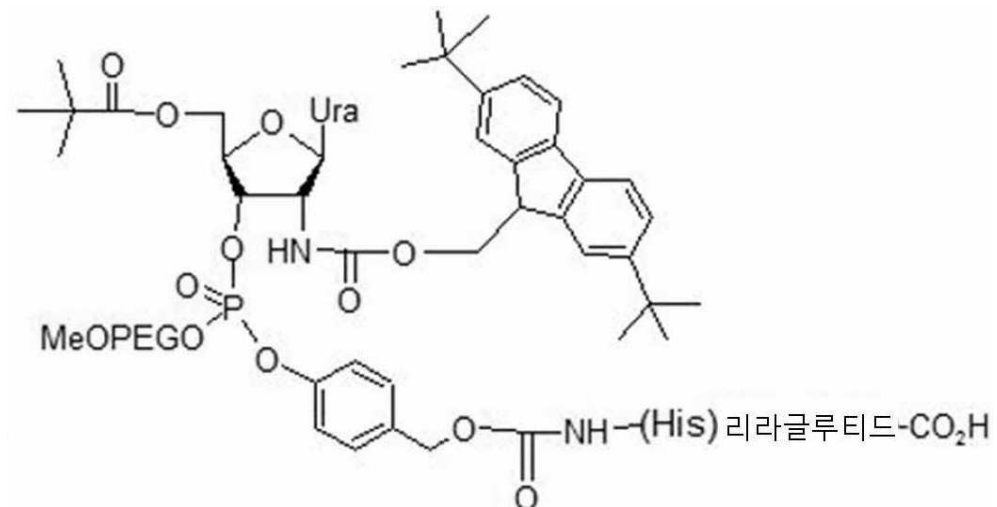
[1045] 조항 112. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



[1046]

[1047] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

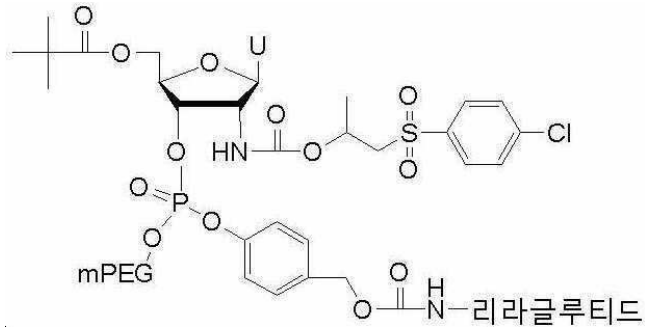
[1048] 조항 113. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



[1049]

[1050] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 리라글루티드는 상기 리라글루티드의 잔기인, 화합물.

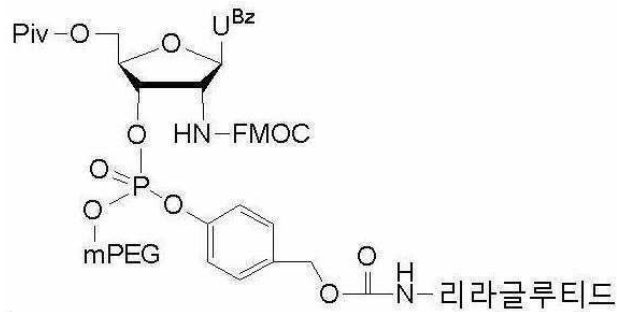
[1051] 조항 114. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화합물은



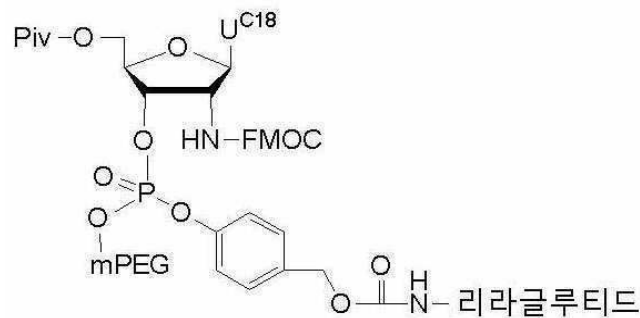
[1052] .
 [1053] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 아니고, 여기서 U는 우라실인, 화합물.

[1054] 조항 115. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, E는 (E-38)이 아닌, 화합물.

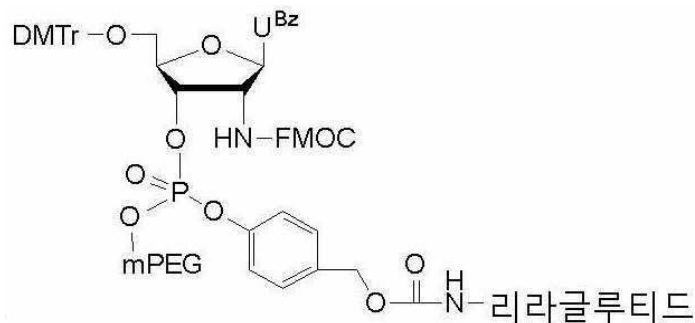
[1055] 조항 116. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1056] .
 [1057] 조항 117. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1058] .
 [1059] 조항 118. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 화학식을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



[1060] .
 [1061] 조항 119. 상기 조항 중 어느 하나에 있어서,

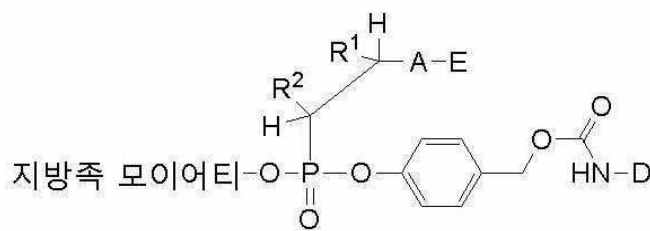
[1062] 상기 약물 (예로, 리라글루티드, GLP-1 폴리펩티드 또는 이들의 유사체)은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물에서 컨주게이션될 때, 상기 약물의 컨주게이션되지 않은 유리 형태와 비교하여, 불활성이거나 약한 생물학적 활성을 갖으며, 약물이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물로부터 방출된 이후에 이의 생물학적 활성을 회복하는, 화합물.

[1063] 조항 120. 상기 조항 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[1064] 조항 121. 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 조항 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 조항 116의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

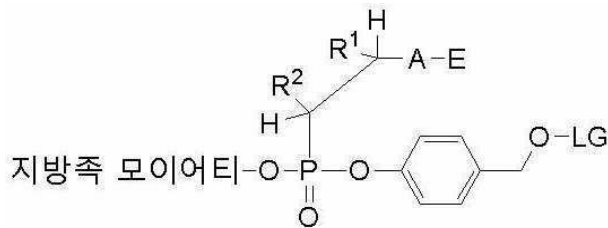
[1065] 조항 122. 조항 117에 있어서, 질환 또는 병태는 당뇨병 및 비만으로부터 선택되는, 방법.

[1066] 조항 123. 하기 화학식을 갖는 상기 조항 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서,



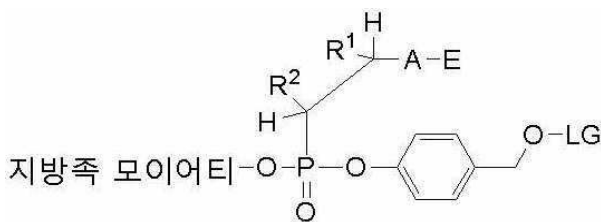
[1067]

[1068] (i) 하기 화학식의 화합물을 화학식 HX³-D의 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 유사체와 반응시키는 단계를 포함하고, 여기서 LG는 이탈기인, 방법:



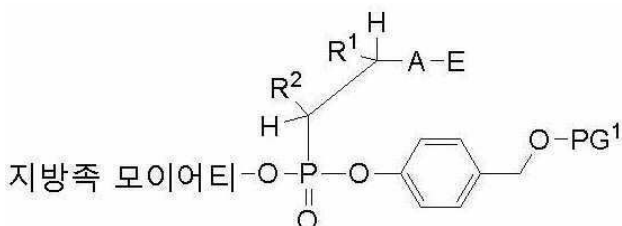
[1069]

[1070] 조항 124. 상기 조항에 있어서, 하기 화학식의 화합물은



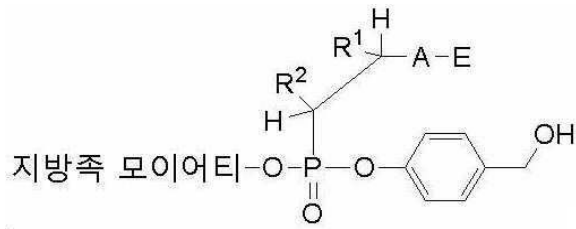
[1071]

[1072] (i) 하기 화학식의 화합물



[1073]

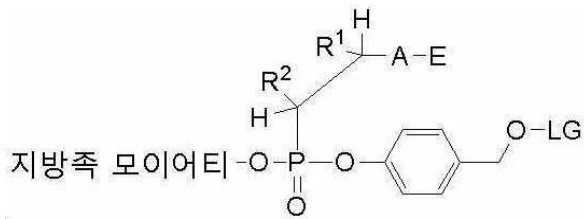
[1074] 을 탈보호하여 하기 화학식의 화합물을 획득하고, 여기서 PG¹은 보호기인, 단계; 및



[1075]

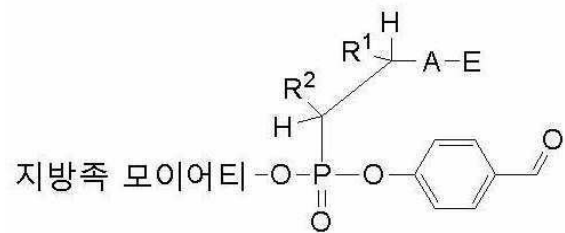
[1076] (ii) 단계 (i)에서 획득된 상기 화합물을 이탈기를 포함하는 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 획득되는, 방법.

[1077] 조항 125. 상기 조항에 있어서, 하기 화학식의 화합물은



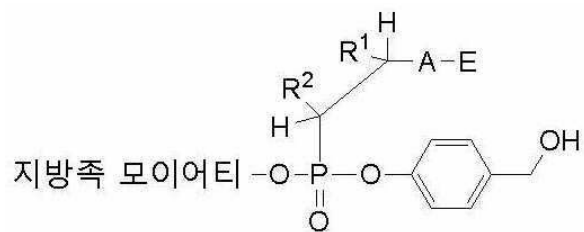
[1078]

[1079] (i) 하기 화학식의 화합물



[1080]

[1081] 을 환원시켜 하기 화학식의 화합물을 획득하는 단계; 및



[1082]

[1083] (ii) 단계 (i)에서 획득된 상기 화합물을 이탈기를 포함하는 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 획득되는, 방법.

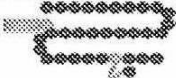
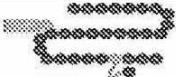
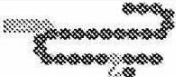

[1084] 조항 126. 상기 조항에 있어서, D는 리라글루티드의 잔기인, 방법.

[1085] 기타 구현예

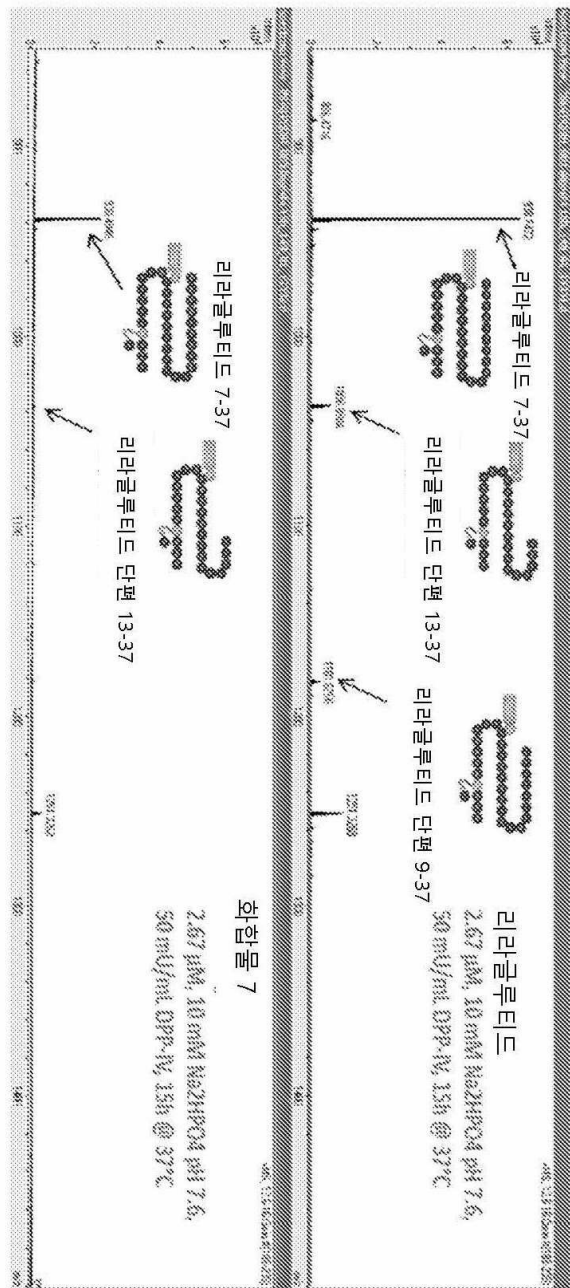
[1086] 본 출원은 이의 상세한 설명과 연결하여 기술되었지만, 전술한 설명이 본 출원을 예시하고, 이의 범주를 한정하려고 의도되지는 않으며, 이는 첨부된 청구항의 범위에 의해 정의되는 것으로 이해되어야 한다. 다른 양태, 장점 및 변형은 다음의 청구범위의 범주 내에 속한다.

도면

도면1

화합물	이론상 단일 이소형 질량 [Da]	구조
전체 크기 리라글루티드, AA7-37	3748.946	
리라글루티드 단편, AA9-37 (AA7-8 의 절단)	3540.850	
리라글루티드 단편, AA13-37 (AA7-12 의 절단)	3106.670	
리라글루티드 단편, AA25-37 (AA7-24 의 절단)	1869.124	

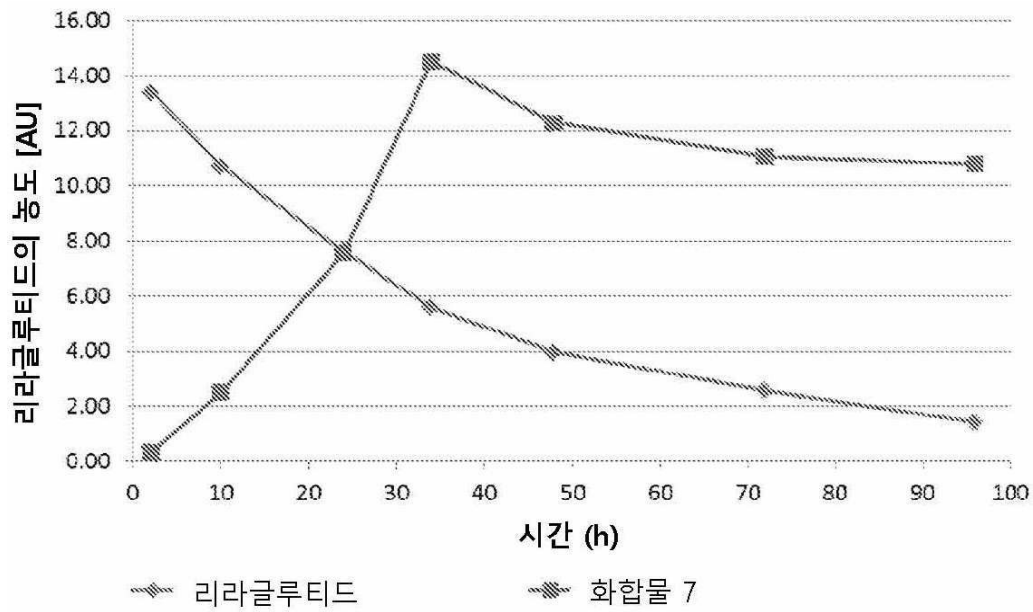
도면2



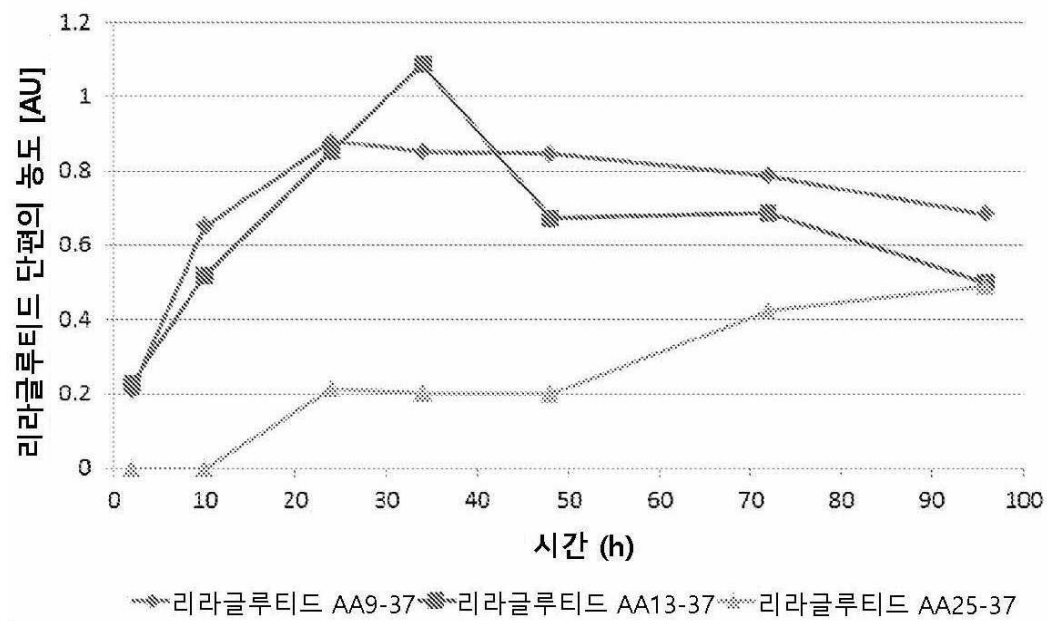
도면3



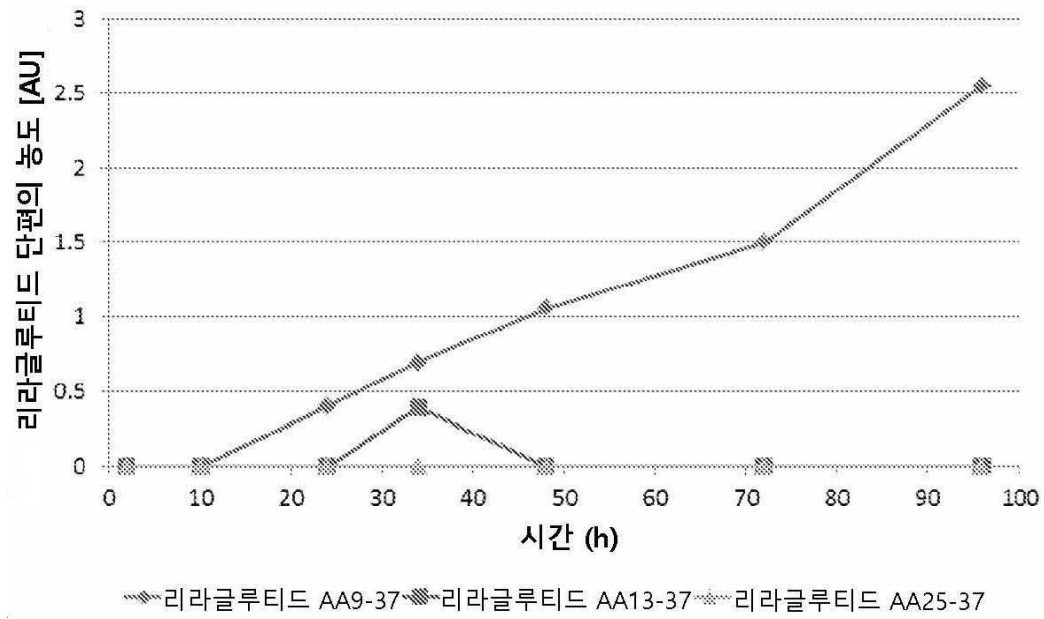
도면4



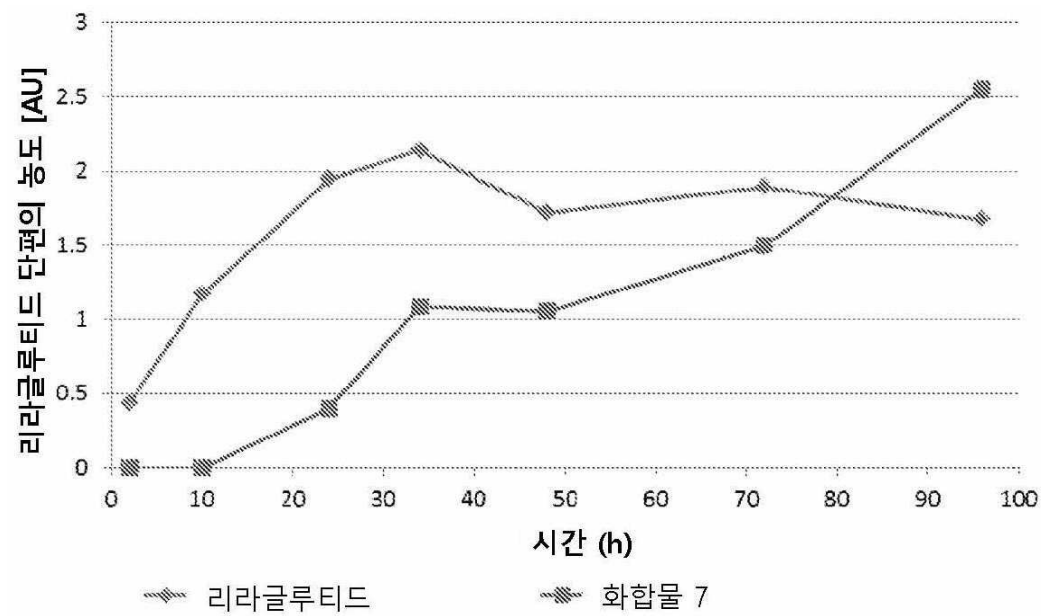
도면5



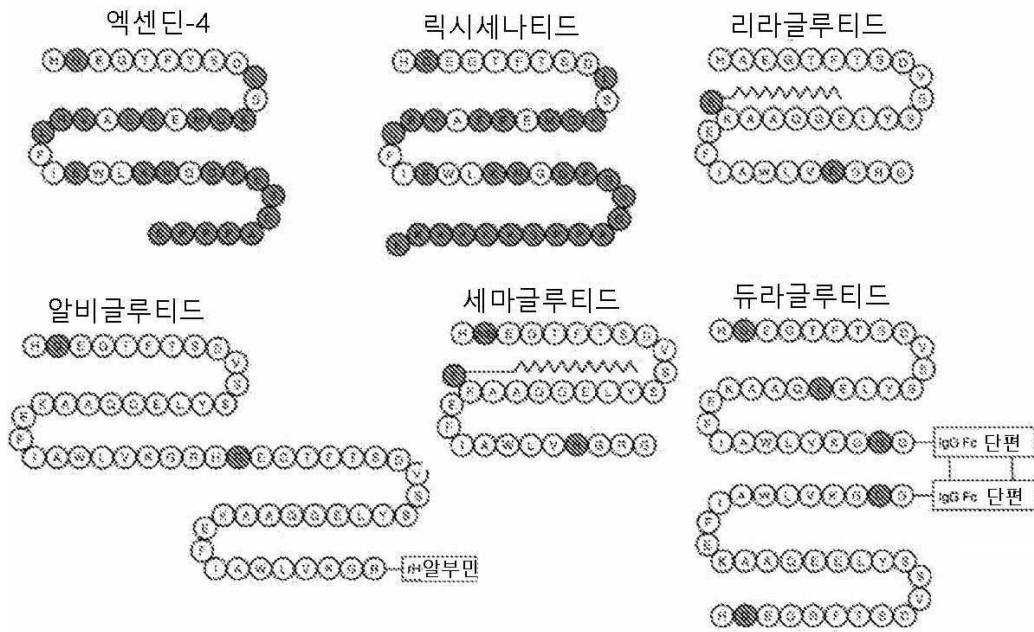
도면6



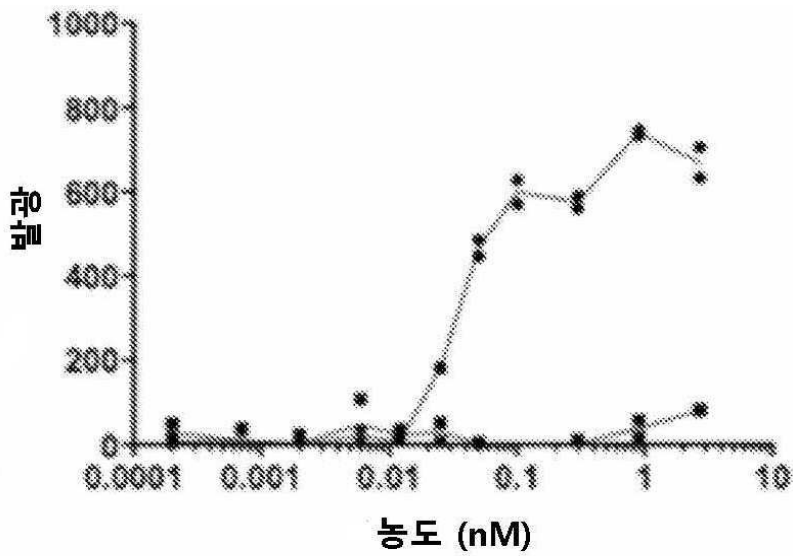
도면7



도면8



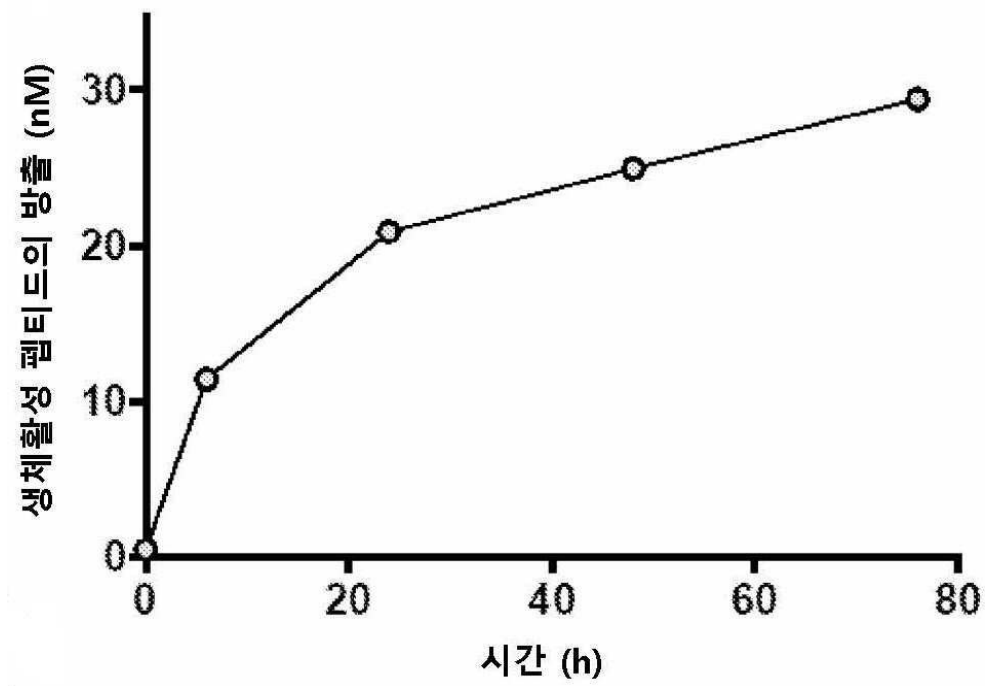
도면9



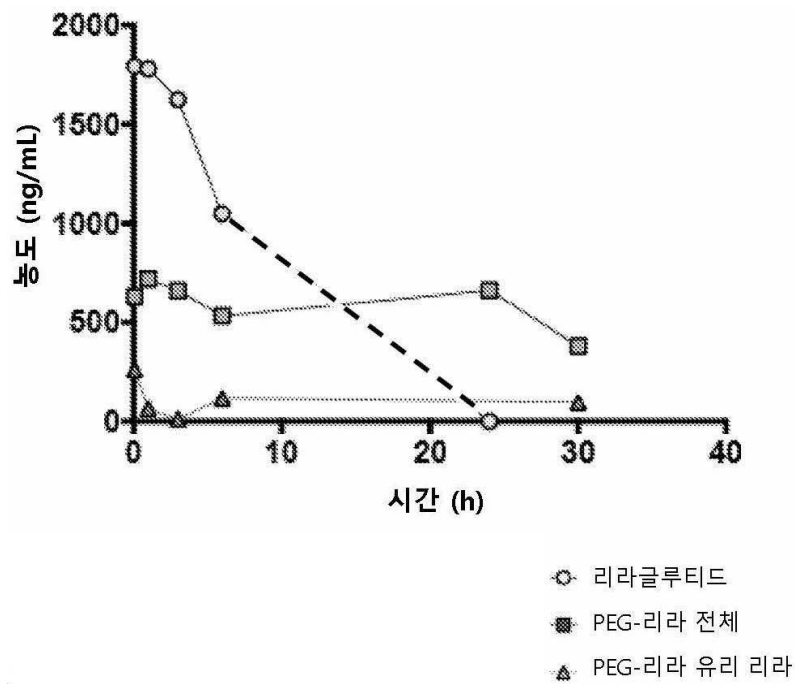
원 = 리라글루티드 (서열번호 3)

네모 = 화합물 7

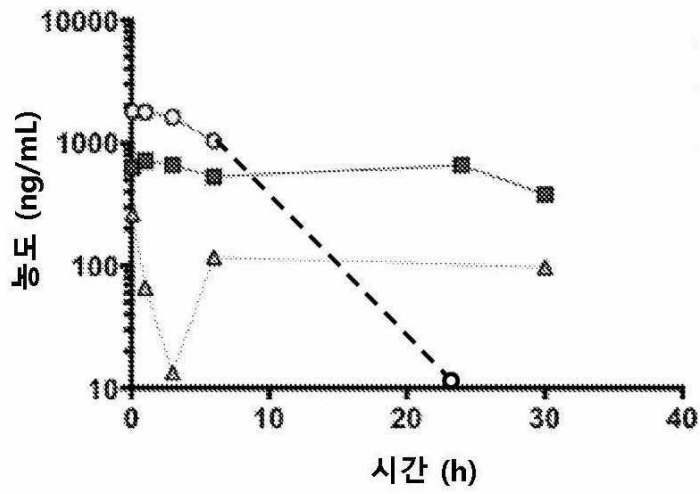
도면10



도면11a



도면11b

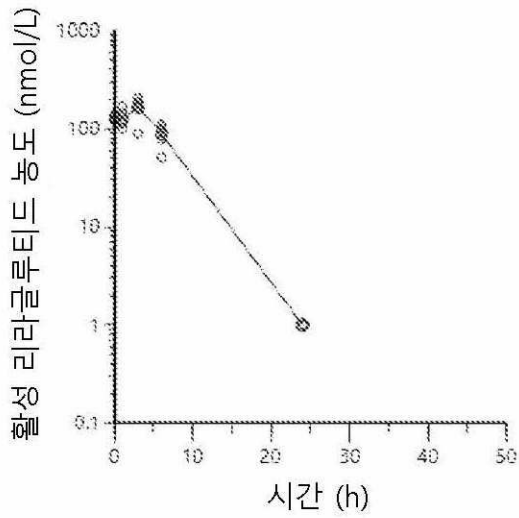


원 = 실험군 1

네모 = 전체 리라글루티드 실험군 2

세모 = 유리 리라글루티드 실험군 2

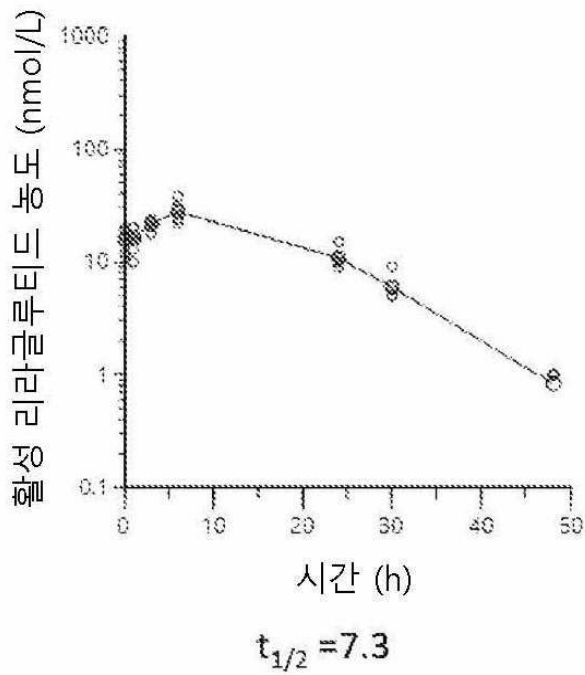
도면12a



$t_{1/2} \approx 2.9$

실험군 1

도면12b



실험군 2

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> QUIAPEG PHARMACEUTICALS AB

<120> RELEASABLE GLP-1 CONJUGATES

<130> 31152-0034W01

<140> PCT/IB2019/057715

<141> 2019-09-12

<150> 62/771,972

<151> 2018-11-27

<150> 62/730,935

<151> 2018-09-13

<150> 62/730,341

<151> 2018-09-12

<160> 25

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 37

<212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 GLP-1 sequence"
 <400> 1
 His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val

 1 5 10 15
 Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu

 20 25 30
 Val Lys Gly Arg Gly
 35

<210> 2
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 GLP-1 sequence"
 <400> 2
 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

 1 5 10 15

 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

 20 25 30

<210> 3
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)

<223> Lys(gamma-Glu-palmitoyl)

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

 20 25 30

<210> 4

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 4

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

 20 25 30

<210> 5

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 5

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

 20 25

<210> 6

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 6
 Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe
 1 5 10 15
 Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
 20 25

<210> 7
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 7

Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
 1 5 10

<210> 8
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 8

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly
 20 25 30

<210> 9
 <211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 9

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

 20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

 35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

 50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

 100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

 115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

 130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

 165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

 180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 85 90 95
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 100 105 110
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 115 120 125
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 130 135 140
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
 145 150 155 160
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 165 170 175
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 180 185 190
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 195 200 205
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 210 215 220
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 245 250 255
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 260 265 270
 Ser Leu Gly
 275
 <210> 12
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 12
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 13
 <211> 30
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-methyl alanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> 2-methyl alanine
 <400> 13
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg
 20 25 30
 <210> 14
 <211> 44
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 14

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35 40

<210> 15

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 15

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
 20 25 30

<210> 16

<211> 645

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 16

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His Gly
 20 25 30
 Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala

Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu
 290 295 300
 Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu
 305 310 315 320
 Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys
 325 330 335
 Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu
 340 345 350
 Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp
 355 360 365
 Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp
 370 375 380
 Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp
 385 390 395 400
 Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr
 405 410 415
 Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
 420 425 430
 Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
 435 440 445
 Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln
 450 455 460
 Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr
 465 470 475 480
 Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys
 485 490 495
 Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr
 500 505 510
 Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro
 515 520 525
 Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg

20 25 30

<210> 18

<211> 33

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
GLP-2 sequence"

<400> 18

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp

<210> 19

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 19

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 20

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Norleucine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> D-Phe
 <400> 20
 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

<210> 21
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 21
 His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35

<210> 22
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 22
 His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35
 <210> 23

<211> 60
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 23
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His Gly
 20 25 30
 Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala
 35 40 45

 Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
 50 55 60

<210> 24
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Alpha-aminoisobutyric acid

<400> 24

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

 20 25 30

<210> 25

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<220><221> NON_CONS

<222> (31)..(32)

<400> 25

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly

 20 25 30

Gly Gly Lys Val Leu Trp Ala Ile Phe Glu Lys Ala Ala Gln Glu Glu
 35 40 45

Leu Tyr Ser Ser Val Asp Ser Thr Phe Arg Gly Glu Gly His
 50 55 60