



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0093059
 (43) 공개일자 2010년08월24일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 47/48</i> (2006.01) <i>A61K 31/473</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/551</i> (2006.01) <i>A61K 31/5415</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7011331</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년11월28일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년05월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/013221</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/073154
 국제공개일자 2009년06월11일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/004,483 2007년11월28일 미국(US)
 61/191,635 2008년09월10일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 넥타르 테라퓨틱스
 미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인더스트리얼 로드 201</p> <p>(72) 발명자
 장 원
 미국 35758 앨라배마주 매디슨 토트햄 웨이 142
 구 쉬위안
 미국 35758 앨라배마주 매디슨 오크 브룩 씨클 120
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인코리아나</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 올리고머-삼환계 콘주게이트

(57) 요약

본 발명은 수용성 올리고머의 공유적 부착에 의해 화학적으로 변형되는 소분자 약물을 제공한다. 임의의 다수의 투여 경로에 의해 투여될 때, 본 발명의 콘주게이트는 수용성 올리고머에 부착되지 않는 소분자 약물의 특성과 다른 특성을 나타낸다.

(72) 발명자

알럼스 스테파니

미국 35806 앨라배마주 헌츠빌 올드 매디슨 파이크
6620 아파트먼트 1106

릭스-소티어 제니퍼

미국 35802 앨라배마주 헌츠빌 스모크 라이즈 로드
7917

특허청구의 범위

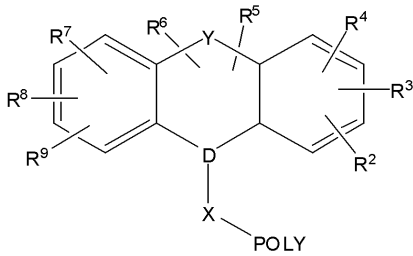
청구항 1

수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 연결을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 화합물 잔기를 포함하는 화합물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기 화학식을 가지는 화합물:

[화학식 I-C]



상기 식에서:

D는 C 또는 N이고;

Y는 비치환된 또는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, $-CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-S-$, CH_2-O- , CH_2-NH- , $-S-CH_2-$, $-O-CH_2$, $-NH-CH_2$, $-HN-$, $-O-$, $-N=C-$, $-C=N-$, 및 $-S-$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

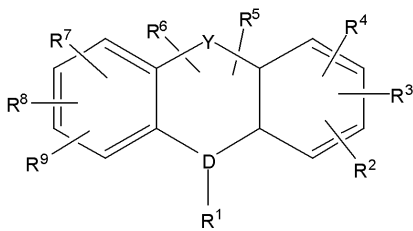
X는 스페이서 모이어티이고;

POLY는 수용성, 비-펩티드성 올리고머이다.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:

[화학식 I]



상기 식에서:

D 및 R¹은 함께 $-HC-R^1$, $-C-R^1$, 및 $-HN-R^1$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

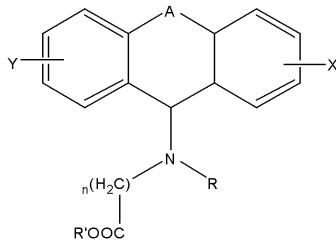
R¹은 비치환된 또는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 아실아미노, 아실, 아미도, 아릴옥시, 알킬아미노, 약 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 디알킬아미노, 피페리디노, 피롤리디노, N-(저급 알킬)-2-피페리딜, 모르폴리노, 1-피페리지닐, 4-(저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(히드록실-저급 알킬)-1-피페리지닐, 및 4-(메톡시-저급 알킬)-1-피페리지닐로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Y는 비치환된 또는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, $-CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-S-$, CH_2-O- , CH_2-NH- , $-S-CH_2-$, $-O-CH_2$, $-NH-CH_2$, $-HN-$, $-O-$, $-N=C-$, $-C=N-$, 및 $-S-$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 의 하나 이상은 각각 비치환된 또는 선택적으로 치환된 nil, 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 카르복시, 케토, 티오케토, 아미노, 아실아미노, 아실, 아미도, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 알콕시, 디옥소, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서:

A는 다음의 라디칼 $-(CH_2)_m-$ 및 $-CH=CH-$ 로부터 선택되는 브릿지이고, 여기서:

m은 1 내지 3의 정수이고;

X 및 Y는 수소 및 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R 및 R'는 수소 및 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 저급 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

n은 1 내지 12의 정수이다.

청구항 5

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 화학식 (3'-디메틸아미노프로필렌)-디벤조(a,d)-시클로헥타-1,4-디엔 N-옥사이드를 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물.

청구항 6

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 2-클로로-11-(1-피페리딘)디벤조(b,f)[1,4]옥스-아제핀, 2-클로로-11-(1-피페리딘)디벤조(b,f)[1,4]옥스-아제핀 히드로클로라이드, 2-클로로-11-(1-피페리딘)디벤조(b,f)[1,4]옥스-아제핀 푸마레이트, 2-클로로-11-(1-피페리딘)디벤조(b,f)[1,4]옥스-아제핀 술페이트, 및 2-클로로-11-(1-피페리딘)디벤조(b,f)[1,4]옥스-아제핀 디헵타노에이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물.

청구항 7

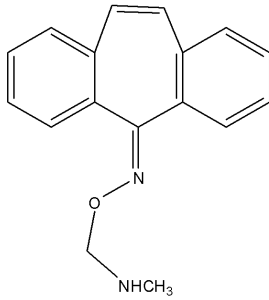
제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 화학식 5-(3'-디메틸아미노-2'-메틸프로필)디벤조[a,d][1,4]-시클로헵타디엔을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물.

청구항 8

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 3-클로로-5-(γ -디메틸아미노-프로필)-이미노디벤질, 3-클로로-5-(γ -디메틸아미노-프로필)-이미노디벤질의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염, 및 3-클로로-5-(γ -디메틸아미노-프로필)-이미노디벤질 히드로클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물.

청구항 9

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:

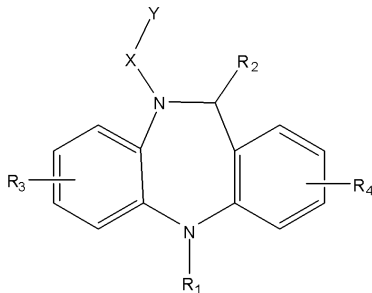


청구항 10

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 5-(γ -메틸아미노-프로필)-이미노디벤질 및 그것의 비독성 부가 염, N-(3-메틸아미노프로필)-이미노디벤질, 및 N-(3-메틸아미노프로필)-이미노디벤질 히드록로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물.

청구항 11

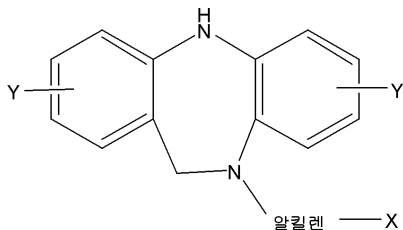
제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식의 10-(염기 치환된)-10,11-디히드로-5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서 X는 2 내지 3개의 탄소 원자를 가지는 알킬렌을 나타내고; Y는 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 디알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 및 모르폴리노로 이루어지는 종류의 멤버이고; R₁ 및 R₂는 상호 교환가능하게 수소, 메틸, 및 에틸로 이루어지는 종류의 멤버를 나타내고; R₃ 및 R₄는 상호 교환가능하게, 수소, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시, 및 에톡시로 이루어지는 종류의 멤버를 나타낸다.

청구항 12

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:

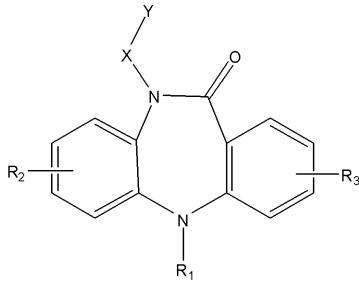


상기 식에서, 알킬렌은 2 내지 4개의 탄소를 가지며, 적어도 2개의 탄소는 X를 헤테로고리 중심과 분리시키며; X는 2 내지 4개의 탄소의 디알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 및 모르폴리노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각각의 Y는 독립적으로 수소, 클로로, 메틸, 메톡시, 및 에톡시로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

청구항 13

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식의 치환된 5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀 유도체로 이루어

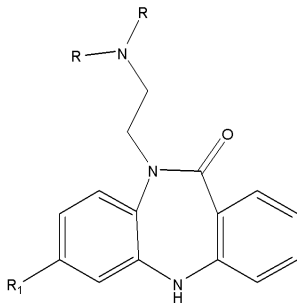
지는 군으로부터 선택되는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서, R₁은 수소, 메틸, 및 에틸로 이루어지는 종류로부터 선택되고; -X-Y는 염기성 라디칼이고, X는 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 사슬이고, Y는 2 내지 4개의 탄소원자를 가지는 디알킬아미노, 피페리디노, 피롤리디노, N-(저급 알킬)-2-피페리딜, 모르폴리노, 1-피페리지닐, 4-(저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(히드록실-저급 알킬)-1-피페리지닐, 및 4-(메톡시-저급 알킬)-1-피페리지닐로 이루어지는 종류로부터 선택되고, R₂ 및 R₃은 수소, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 메틸머캅토, 및 에틸머캅토로 이루어지는 종류로부터 선택된다.

청구항 14

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



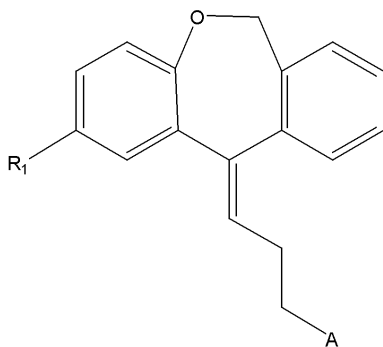
상기 식에서 R은 CH₃ 및 C₂H₅로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버이고, R₁은 Cl, CH₃, CF₃, 및 C₂H₅로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버이다.

청구항 15

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 화학식 11-(3-디메틸아미노프로필리덴)-6,11-디히드로-디벤즈-(b,e)티 에핀을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물.

청구항 16

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:

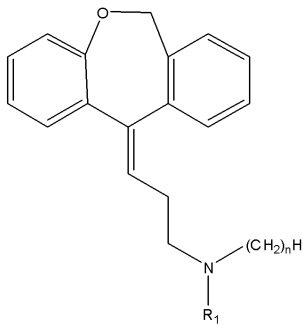


상기 식에서 R₁은 수소 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버이고 A는

4-(β -히드록시에틸-피페리디노)이다.

청구항 17

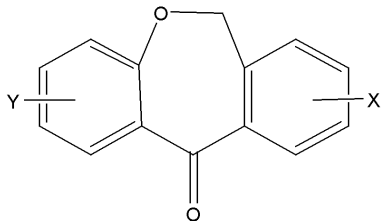
제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서, n은 0 내지 1의 전체 수이며 R₁은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬이다.

청구항 18

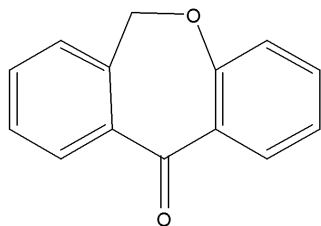
제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서 X 및 Y는 각각 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 티오알콕시, 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 아실, 및 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 디알킬술폰아미도로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

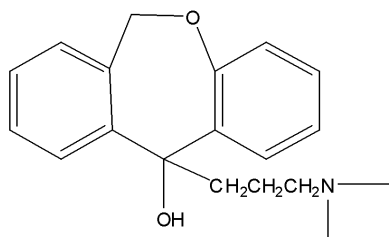
청구항 19

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



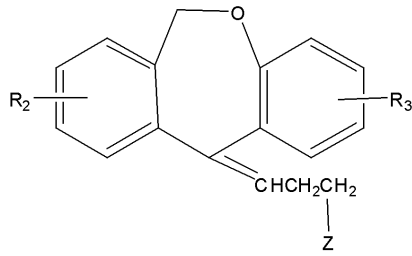
청구항 20

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



청구항 21

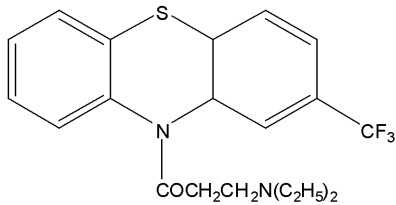
제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서, R₂ 및 R₃은 각각 수소, 플루오로, 클로로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군의 멤버이고 Z는 디-저급-알킬아미노이다.

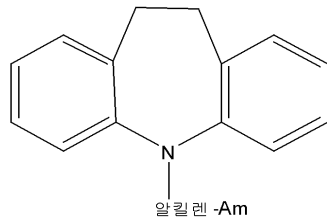
청구항 22

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



청구항 23

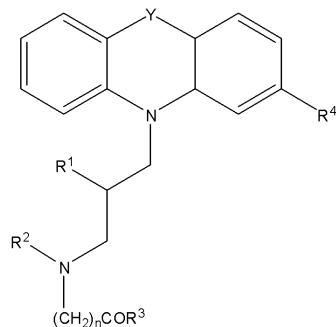
제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서, 알킬렌은 2-3개의 탄소 원자의 알킬렌 사슬을 나타내며, Am은 저 분자 디알킬아미노 라디칼, N-피페리디노-, N-모르폴리노-, 및 N-피롤리디노 라디칼로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버를 나타낸다.

청구항 24

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



Y는 CH₂-CH₂ 및 CH=CH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R¹은 H 및 CH₃로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R²는 최대 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬기를 나타내고;

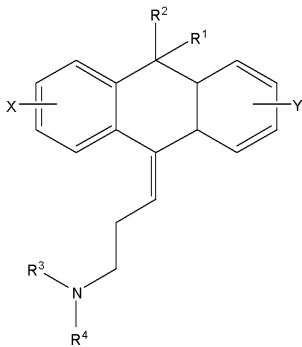
n은 1, 2, 및 3으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R³은 페닐 및 F, Cl, OH, CF₃로 이루어지는 군으로부터 선택되는 최대 3개의 치환기로 치환되는 페닐뿐만 아니라 최대 4개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 및 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 페닐 기는 3,4-위치에서 알킬리덴디옥시(최대 6개의 탄소 원자를 가짐), 시클로알킬리덴디옥시(최대 6개의 탄소 원자를 가짐), 및 에틸렌디옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 가지고;

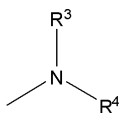
R⁴는 H, F, Cl, OCH₃, CF₃, 및 SO₂N(CH₃)₂로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

청구항 25

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



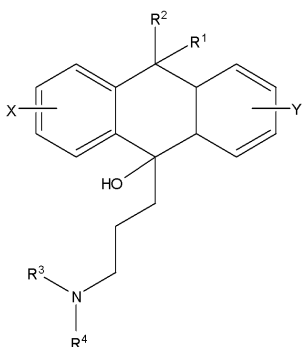
상기 식에서 각각의 R¹ 및 R²는 저급-알킬기이며; X는 수소, 할로, 저급-알킬 및 저급-알킬옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되고; Y는 수소 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;



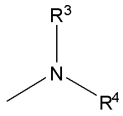
는 디-저급-알킬아미노, 벤질-저급-알킬아미노, 및 헤테로고리 아민 라디칼로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로고리 아민은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티아모르폴린, N¹-저급-알킬피페리진, 및 앞서 언급한 것의 C-저급 알킬 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

청구항 26

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



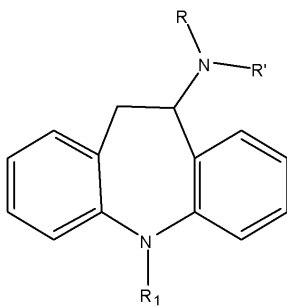
각각의 R¹ 및 R²는 저급 알킬기이고; X는 수소, 할로, 저급-알킬 및 저급-알킬옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되고; Y는 수소 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;



는 디-저급-알킬아미노, 벤질-저급-알킬아미노, 포화된 5-원 환을 가지는 헤테로고리 아민의 라디칼 및 포화된 6-원 환을 가지는 헤테로고리 아민의 라디칼로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로고리 아민은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티아모르폴린, N¹-저급알킬피페리진, 및 앞서 언급한 것의 C-저급 알킬 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

청구항 27

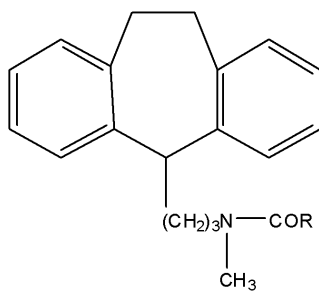
제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



여기서 R 및 R'는 동일 또는 상이하며, 각각은 수소 또는 1 내지 5개의 탄소 원자의 알킬을 나타내며, R₁은 수소, 1 내지 5개의 탄소 원자의 알킬, 또는 벤질이다.

청구항 28

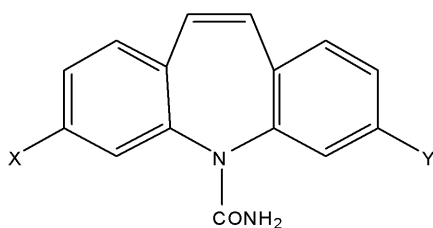
제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서, R은 수소, 저급 알킬, 페닐, 및 벤질로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

청구항 29

제 3 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 하기 화학식을 가지는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물:



상기 식에서 각각의 X 및 Y는 수소 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버를 나타낸다.

청구항 30

제 1 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 아민엠티, 아미트립틸린, 아미트립틸린옥사이드, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프린, 데벡시프틸린, 데시프라민, 디벤제핀, 디메타크린, 도티에핀, 독세핀, 플루아시진, 이미프라민, 이미프라민 N-옥사이드, 로페프라민, 멜리트라센, 메타프라민, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로피제핀, 프로트립틸린, 퀴누프라민, 티아넵틴, 트리미프라민, 및 카르바마제핀으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 삼환계 화합물의 잔기인 화합물.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 폴리(알킬렌 옥사이드)인 화합물.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 폴리(알킬렌 옥사이드)는 폴리(에틸렌 옥사이드)인 화합물.

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 1 내지 30개의 모노머로 이루어진 화합물.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 1 내지 10개의 모노머로 이루어진 화합물.

청구항 35

제 31 항에 있어서, 폴리(알킬렌 옥사이드)는 알콕시 또는 히드록시 말단-캡핑 모이어티를 포함하는 화합물.

청구항 36

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 삼환계 화합물 잔기에 부착되는 화합물.

청구항 37

제 1 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 삼환계 화합물 잔기에 부착되는 화합물.

청구항 38

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 안정한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 화합물.

청구항 39

제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, 삼환계 화합물 잔기는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 화합물.

청구항 40

제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 결합은 에테르 결합인 화합물.

청구항 41

제 1 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, 결합은 에스테르 결합인 화합물.

청구항 42

수용성 및 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 화합물 잔기를 포함하는 화합물, 및 선택적으로, 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 43

수용성 및 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 화합물 잔기를 포함하며, 투약 형태로 존재하는, 화합물을 포함하는 물질의 조성물.

청구항 44

삼환계 화합물에 수용성, 비-펩티드성 올리고머를 공유적으로 부착하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 화합물 잔기를 포함하는 화합물을 그것이 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원과의 상호관계

[0002] 이 출원은 전체가 참고로써 본원에 포함되는 2007년 11월 28일 출원된 미국 가특허 출원 일련번호 61/004,483 및 2008년 9월 10일 출원된 미국 가특허 출원 일련번호 61/191,635에 대해 35 U. S. C. § 119(e) 하에서 우선권의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 화학적 변형이 없는 삼환계에 대해 어떤 이점을 가지는 (무엇보다도) 화학적으로 변형된 삼환계를 포함한다. 본원에 기술되는 화학적으로 변형된 삼환계는 (무엇보다도) 약물 발견, 약물 요법, 생리학, 유기화학 및 고분자화학의 분야에서 용도(들)에 관한 것이며 및/또는 용도(들)를 가진다.

배경 기술

[0005] 임상적 우울증(또한 주요 우울장애 또는 단극성우울증으로 불림)은 지속적인 기분의 저하, 일상적 활동에 관심의 상실 및 즐거움을 경험하는 감소된 능력을 특징으로 하는 흔한 정신 장애이다.

[0006] "우울증"이라는 용어는 흔히 사람이 "우울함을 느낄 때" 일시적으로 감소된 기분을 설명하는데 사용되는 반면, "임상적 우울증"은 신체, 기분 및 생각을 수반하는 심각한 병이고 단순히 벗어나려고 의도되거나 소망될 수 없다. 이는 종종 사람의 직업, 가족 및 학교 생활, 수면 및 식습관, 일반적 건강상태 및 삶을 즐기는 능력에 영향을 미치는 무력성 질병이다. 임상적 우울증의 과정은 광범위하게 다양하다: 우울증은 평생 한번의 사건일 수 있고 또는 반복적 재발을 가질 수 있고, 이는 점진적이거나 또는 갑자기 일어날 수 있고, 몇 개월 동안 지속될 수 있고 또는 평생의 긴 장애로 지속될 수 있다. 우울증을 가지는 것은 자살에 대한 주요 위험 인자이며; 게다가, 우울증이 있는 사람들은 다른 원인으로부터 더 높은 사망률로 고통받는다. 임상적 우울증은 보통 정신치료, 항우울제 또는 이 두 가지의 조합에 의해 치료된다.

[0007] 신경병증은 말초신경 또는 신경들의 질병이다. 신경 손상의 4가지 주요 형태는 말초신경병증, 자율신경 장애증, 단일신경병증 및 다발성 홀신경염이다. 더 흔한 형태는 발 및 다리에 주로 영향을 미치는 말초 다발 신경병증이다. 신경병증의 다른 덜 흔한 형태는, 예를 들어, 장 신경병증이 있다.

[0008] 당뇨병(즉, 당뇨 신경병증)은 제외하고, 신경병증의 흔한 원인은 대상포진 감염, HIV-AIDS, 독소, 알코올 중독, 만성 외상(예로써, 반복적 운동 장애) 또는 급성 외상(수술을 포함), 신경독성 및 셀리악병과 같은 자가면역 질환이다. 신경병성 통증은 많은 화학요법 약물의 부작용으로서, 그리고 전기적 손상의 결과로서 말초신경에서 암

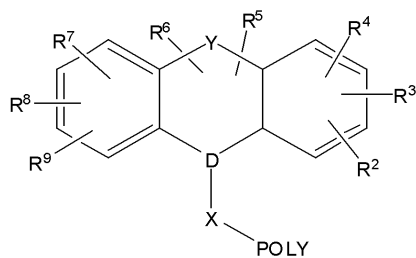
의 직접적인 결과(예를 들어, 종양에 의한 압박)로서 암에서 흔하다. 많은 경우에 신경병증은 원인이 발견되지 않는 것을 의미하는 "특발성"이다.

- [0009] 신경병성 통증은 보통 완고한 작열 및/또는 "저리는 느낌" 및/또는 "전기적 쇼크" 감각 및/또는 간지럼으로서 인식된다. 차이점은 "보통의" 통증은 단지 통증 신경을 자극하는 반면, 신경병증은 종종 척수 및 뇌가 정상적으로 받아들이는 것으로 기대하지 않는 신호를 생산하는, 동일 영역에서의 통증과 비-통증(촉각, 온각, 냉각) 감각 신경 둘다의 발사(firing)를 초래한다는 사실에 기인한다.
- [0010] 신경병성 통증은 치료하는 것이 어려울 수 있다. 무작위 대조실험의 체계적문헌고찰은 가장 좋은 치료는 삼환계, 항경련제, 및 캡사이신이라는 것을 발견하였다. 삼환계 항우울제는 수많은 용도로 사용된다; 주로 임상적 우울증, 신경병성 통증, 야뇨증, 및 ADHD의 치료를 나타내지만, 그것들은 또한 두통(편두통을 포함), 불안, 불면증, 흡연 중단, 신경성 과식, 과민성 대장 증후군, 기면증, 병적 울음 또는 웃음, 연속성 딸꾹질, 간질성 방광염, 및 시파테라 중독, 및 정신분열증에서 보조제로서 성공적으로 사용되었다.
- [0011] 일반적으로 삼환계 항우울제는 신경세포에 의해 신경전달물질 노르에피네프린, 도파민 또는 세로토닌의 재흡수를 억제함으로써 작용하는 것으로 생각된다. 삼환계는 또한 다양한 정도로 H4 수용체를 통해 무스카린 및 히스타민 H1에 대한 친화도를 가질 수 있다. 비록 노르에피네프린 및 도파민이 일반적으로 자극적인 신경전달물질로 생각되지만, 삼환계 항우울제는 또한 H1 히스타민에 대한 효과를 증가시키며, 따라서 대부분은 진정효과를 가지고 또한 항-히스타민 화합물로서 유용할 수 있다.
- [0012] 항우울제 및 항경련제의 유용성은 악몽, 졸림, 몽롱, 감소된 위-장 운동성 및 분비, 배뇨의 곤란, 고열, 및 구강건조증과 같은 중추신경계에서의 잠재적 부작용에 의해 제한되었다. 결과로서, 삼환계의 사용과 관련된 이들과/또는 다른 부작용이 감소될 수 있다면, 삼환계에 의한 약물요법은 개선될 것이다. 따라서, 신규한 삼환계 화합물을 개발하기 위한 큰 충족되지 않은 수요가 있다.
- [0013] 본 발명은 당업계에서의 이들과 다른 수요를 다루려고 한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0014] 발명의 요약
- [0015] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유 결합적으로 부착된 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공된다.
- [0016] 본 발명의 예시적인 화합물은 하기 구조를 가지는 것을 포함한다:
- [0017] [화학식 I-C]

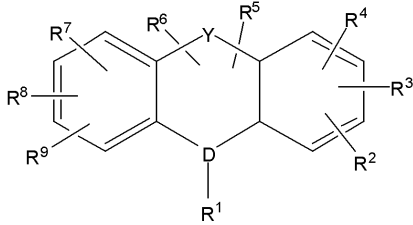


- [0018]
- [0019] 상기 식에서:
- [0020] D는 C 또는 N이고;
- [0021] Y는 비치환된 또는 선택적으로 치환된 -CH₂-, -CH-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-S-, CH₂-O-, CH₂-NH-, -S-CH₂-, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -HN-, -O-, -N=C-, -C=N-, 및 -S-로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0022] X는 스페이서 모이어티이고;

[0023] POLY는 수용성, 비-펩티드성 올리고머이다.

[0024] "삼환계 잔기"는 하나 이상의 결합의 존재에 의해 변형되는 삼환계 화합물의 구조를 가지는 화합물이며, 결합은 하나 이상의 수용성, 비-펩티드성 올리고머를 부착하는(직접 또는 간접적으로) 역할을 한다. 예시적인 삼환계는 화학식 I과 같은 본원에서 정의되는 화학식 중 적어도 하나에 의해 포함되는 구조를 가진다:

[0025] [화학식 I]



[0026]

[0027] 상기 식에서:

[0028] D 및 R¹은 함께 -HC-R¹, -C=R¹, 및 -HN-R¹으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0029] R¹은 비치환된 또는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 아실아미노, 아실, 아미도, 아릴옥시, 알킬아미노, 약 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 디알킬아미노, 피페리디노, 피롤리디노, N-(저급 알킬)-2-피페리딜, 모르폴리노, 1-피페리지닐, 4-(저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(히드록실-저급 알킬)-1-피페리지닐, 및 4-(메톡시-저급 알킬)-1-피페리지닐로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0030] Y는 비치환된 또는 선택적으로 치환된 -CH₂-, -CH-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-S-, CH₂-O-, CH₂-NH-, -S-CH₂-, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -HN-, -O-, -N=C-, -C=N-, 및 -S-로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0031] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹의 하나 이상은 각각 비치환된 또는 선택적으로 치환된 nil, 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 카르복시, 케토, 티오케토, 아미노, 아실아미노, 아실, 아미도, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 알콕시, 디옥소, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0032] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성 및 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착된 삼환계 잔기를 포함하는 화합물, 및 선택적으로, 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0033] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착된 삼환계 잔기를 포함하는 화합물을 포함하는 투약형태가 제공되며, 본 화합물은 투약 형태 내에 존재한다.

[0034] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 삼환계에 수용성, 비-펩티드성 올리고머를 공유적으로 부착하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0035] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착된 삼환계 잔기를 포함하는 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0036] 본 발명의 이들 및 다른 대상, 양태, 구체예 및 특징은 하기 상세한 설명과 함께 읽혀질 때 당업자에게 더욱 완전하게 명백할 것이다.

[0037] 본 발명의 상세한 설명

[0038] 이 명세서에 사용되는 바와 같은, 단수의 용어는 달리 명확하게 다른 것을 지시하지 않는다면 복수의 대상을 포함한다.

[0039] 본 발명을 기술하고 주장하는 데 있어서, 하기 용어는 하기에 기술되는 정의에 따라서 사용될 것이다.

- [0040] "수용성, 비-펩티드성 올리고머"는 실온의 물에서 적어도 35% (중량) 수용성, 바람직하게는 70% (중량), 및 더 바람직하게는 95% (중량) 초과 수용성이다. 전형적으로, "수용성" 올리고머의 여과되지 않은 수용성 제제는 여과 후 동일한 용액에 의해 전달되는 빛의 양의 적어도 75%, 더 바람직하게는 적어도 95%를 전달한다. 그러나, 수용성 올리고머는 물에서 적어도 95% (중량) 수용성 또는 물에서 완전히 수용성인 것이 가장 바람직하다. "비-펩티드성"과 관련하여, 올리고머는 그것이 아미노산 잔기의 35% (중량) 미만일 때 비-펩티드성이다.
- [0041] 용어 "모노머", "단일 서브유닛" 및 "단일 단위"는 본원에서 상호 교환가능하게 사용되며 폴리머 또는 올리고머의 기본적 구조 단위 중 하나를 말한다. 호모-올리고머의 경우에, 단일의 반복적 구조 단위는 올리고머를 형성한다. 코-올리고머의 경우에, 둘 이상의 구조 단위는 어떤 형태로 또는 무작위로 반복되어 올리고머를 형성한다. 현재 본 발명과 관련하여 사용되는 바람직한 올리고머는 호모-올리고머이다. 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 전형적으로 연속적으로 부착되는 하나 이상의 모노머를 포함하여 모노머의 사슬을 형성한다. 올리고머는 단일 모노머 형태(즉, 호모-올리고머) 또는 둘 또는 세 가지의 모노머 형태(즉, 코-올리고머)로부터 형성될 수 있다.
- [0042] "올리고머"는 약 1 내지 약 30개의 모노머를 가지는 분자이다. 본 발명에서 사용을 위한 특정 올리고머는 하기에서 더욱 상세하게 기술되는 선형, 분지된 또는 갈라진 것과 같은 다양한 기하구조를 가지는 것을 포함한다.
- [0043] 본원에서 사용되는 바와 같은 "PEG" 또는 "폴리에틸렌 글리콜"은 어떤 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함하는 것을 의미한다. 올리고머가 예를 들어, 콘주게이션을 위한 별개의 말단 캡핑 모이어티 또는 작용기를 함유할 수 있기는 하지만, 달리 나타나지 않는다면, "PEG 올리고머" 올리고에틸렌 글리콜은 실질적으로 모든(바람직하게는 모든) 단일 서브유닛이 에틸렌 옥사이드 서브유닛인 것이다. 본 발명에서 사용을 위한 PEG 올리고머는 말단의 산소(들)이 예를 들어, 합성 트랜스포메이션 동안 치환되는지 여부에 따라서 두 가지의 다음의 구조 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 또는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 중 하나를 포함할 것이다. 상기 언급한 바와 같이, PEG 올리고머에 대해, 변수 "n"은 약 1 내지 30, 바람직하게는 약 2 내지 약 30의 범위에 있으며, 말단 기 및 전반적인 PEG의 구조는 다양할 수 있다. PEG가 예를 들어, 소분자 약물에 결합을 위한 작용기 A를 더 포함할 때, PEG 올리고머에 공유적으로 부착될 때 이 작용기는 (i) 산소-산소 결합(-O-O-, 과산화물 결합), 또는 (ii) 질소-산소 결합(N-O, O-N)의 형성을 초래하지 않는다.
- [0044] 용어 "말단-캡핑된" 및 "말단에 캡핑된"은 본원에서 상호 교환가능하게 사용되며 말단-캡핑 모이어티를 가지는 폴리머의 말단 또는 중점을 말한다. 전형적으로, 비록 필수적이지는 않지만, 말단-캡핑 모이어티는 히드록시 또는 C_{1-20} 알콕시기, 더 바람직하게는 C_{1-10} 알콕시기, 및 훨씬 더 바람직하게는 C_{1-5} 알콕시기를 포함한다. 따라서, 말단-캡핑 모이어티의 예는 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시 및 벤질옥시) 뿐만 아니라 아릴, 헤테로아릴, 시클로, 헤테로시클로 등을 포함한다. 말단-캡핑 모이어티는 폴리머에서 말단 모노머의 하나 이상의 원자를 포함할 수 있음이 기억되어야 한다[예를 들어, $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ 및 $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ 에서 말단-캡핑 모이어티 "메톡시"]. 또한, 앞서 언급한 것의 각각의 포화된, 불포화된, 치환된 및 비치환된 형태가 생각된다. 게다가, 말단-캡핑 기는 또한 실란일 수 있다. 말단-캡핑 기는 또한 유리하게는 검출가능한 표지를 포함한다. 폴리머가 검출가능한 표지를 포함하는 말단-캡핑 기를 가질 때, 폴리머가 결합되는 폴리머 및/또는 모이어티(예를 들어, 활성제)의 양 또는 위치는 적당한 검출기를 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 표지는, 제한 없이, 형광물질, 화학발광제, 효소 표지에 사용되는 모이어티, 발색제(예를 들어, 염료), 금속 이온, 방사성 모이어티, 금 입자, 양자점 등을 포함한다. 적당한 검출기는 광도계, 필름, 분광계 등을 포함한다. 말단-캡핑기는 또한 유리하게는 인지질을 포함한다. 폴리머가 인지질을 포함하는 말단-캡핑기를 가질 때, 폴리머 및 그 결과로 인한 콘주게이트에 독특한 특성이 부여된다. 예시적인 인지질은, 제한 없이, 포스파티딜콜린으로 불리는 인지질의 종류로부터 선택되는 것을 포함한다. 특이적 인지질은, 제한없이, 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 비헤노일포스파티딜콜린, 아라키도일포스파티딜콜린 및 레시틴으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.
- [0045] 용어 "표적 모이어티"는 표적 영역에서 편재화를 위한 본 발명의 콘주게이트를 돕는, 예를 들어, 세포에 들어가고, 침투하거나 또는 관통하고, 또는 수용체에 결합하는 것을 돕는 분자 구조를 말한다. 바람직하게는, 표적 모이어티는 비타민, 보조인자, 항체, 항원, 수용체, DNA, RNA, 시알린 루이스 X 항원, 히알루론산, 당, 세포 특이적 렉틴, 스테로이드 또는 스테로이드 유도체, RGD 펩티드, 세포 침투 또는 세포 표적 모이어티, 세포 표면 수용체에 대한 리간드, 혈청 성분, 또는 다양한 세포내 또는 세포외 수용체로 향하는 조합 분자를 포함한다. 표적 모이어티는 또한 지질 또는 인지질을 포함할 수 있다. 예시적인 인지질은, 제한없이, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 및 포스파티딜에탄올아민을 포함한다. 이들 지질은 미셀 또

는 리포좀 등의 형태일 수 있다. 표적 모이어티는 더 나아가 검출가능한 표지를 포함할 수도 있고 대안적으로 검출가능한 표지는 표적 모이어티로서 역할을 할 수 있다. 콘주게이트가 검출가능한 표지를 포함하는 표적 기를 가질 때, 폴리머가 결합되는 폴리머 및/또는 모이어티(예를 들어, 활성제)의 양 및/또는 분포/위치는 적당한 검출기를 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 표지는, 제한없이, 형광물질, 화학발광제, 효소 표지에 사용되는 모이어티, 발색제(예를 들어, 염료), 금속 이온, 방사성 모이어티, 금 입자, 양자점 등을 포함한다.

- [0046] 올리고머의 기하 또는 전반적 구조에 관해 "분지된"은 분지 지점으로부터 두 개 이상의 폴리머 "암(arm)"을 가지는 올리고머를 말한다.
- [0047] 올리고머의 기하 또는 전반적 구조에 관해 "갈라진"은 분지 지점으로부터 확장되는 두 개 이상의 작용기(전형적으로 하나 이상의 원자를 포함)를 가지는 올리고머를 말한다.
- [0048] "분지 지점"은 올리고머가 선형 구조로부터 하나 이상의 추가적 암으로 분지 또는 갈라지는 하나 이상의 원자를 포함하는 분지 지점을 말한다.
- [0049] 용어 "반응성" 또는 "활성화된"은 유기 합성의 통상적인 조건하에서 용이하게 또는 실용적인 속도로 반응하는 작용기를 말한다. 이는 강한 촉매와 반응하지 않는 또는 필요로 하지 않는 기 또는 반응을 위한 비실용적 반응 조건(즉, "비반응성" 또는 "불활성" 기)과는 다르다.
- [0050] 반응 혼합물의 분자에서 존재하는 작용기에 대해 "용이하게 반응성이 아닌"은 기가 반응 혼합물의 원하는 반응을 만드는데 효과적인 조건하에서 주로 무결함으로 남아있는 것을 나타낸다.
- [0051] "보호기"는 특정 반응 조건하에서 분자에서 특정의 화학적으로 반응성인 작용기의 반응을 방지 또는 차단하는 모이어티이다. 보호기는 보호되는 화학적으로 반응성 기뿐만 아니라 사용되는 반응 조건 및 분자에서 추가의 반응성인 기 또는 보호기의 존재에 따라서 다양할 것이다. 보호될 수 있는 작용기는, 예로써, 카르복실산 기, 아미노기, 히드록실기, 티올기, 카르보닐기 등을 포함한다. 카르복실산에 대한 대표적인 보호기는 에스테르(예로써, *p*-메톡시벤질 에스테르), 아마이드 및 히드라지드; 아미노기에 대해, 카르바메이트(예를 들어, *tert*-부톡시카르보닐) 및 아마이드; 히드록실기에 대해, 에테르 및 에스테르; 티올기에 대해, 티오에테르 및 테오에스테르; 카르보닐기에 대해, 아세탈 및 케탈 등을 포함한다. 이러한 보호기는 당업자에게 잘 알려져 있고, 예를 들어, T.W. Greene 및 G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, 및 그것에 인용된 참고문헌에서 기술된다.
- [0052] "보호된 형태"의 작용기는 보호기를 포함하는 작용기를 말한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "작용기" 또는 그것의 임의의 동의어는 그것의 보호된 형태를 포함한다.
- [0053] "생리적으로 절단가능한" 또는 "가수분해가능한" 또는 "분해가능한" 결합은 생리적 조건하에서 물과 반응하는 상대적으로 불안정한 결합(즉, 가수분해됨)이다. 물에서 가수분해하는 결합의 경향은 두 개의 중심 원자를 연결하는 결합의 일반적 형태에서 뿐만 아니라 이들 중심 원자에 부착되는 치환기에 의존할 것이다. 적절한 가수분해적으로 불안정 또는 약한 결합은, 제한되는 것은 아니지만, 카르복실레이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 이민, 오르소에스테르, 펩티드, 올리고뉴클레오티드, 티오에스테르, 티올에스테르, 및 카르보네이트를 포함한다.
- [0054] "효소적으로 분해가능한 결합"은 하나 이상의 효소에 의해 분해되는 결합을 의미한다.
- [0055] "안정한" 연결 또는 결합은, 연장된 시간 기간에 걸쳐 임의의 주목할 만한 정도로 실질적으로 물에서 안정한, 즉 생리적 조건 하에서 가수분해를 겪지 않는 결합, 전형적으로 공유결합을 말한다. 가수분해적으로 안정한 결합의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 탄소-탄소 결합(예를 들어, 지방족 사슬), 에테르, 아마이드, 우레탄, 아민 등을 포함한다. 일반적으로 안정한 결합은 생리적 조건 하에서 1일에 약 1-2% 미만의 가수분해율을 나타내는 것이다. 대표적인 화학 결합의 가수분해율은 대부분의 표준 화학 교재에서 발견될 수 있다.
- [0056] "실질적으로" 또는 "근본적으로"는 거의 전체적으로 또는 완전하게, 예를 들어, 95% 이상, 더 바람직하게는 97% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 98% 이상, 더욱 더 바람직하게는 99% 이상, 더욱 훨씬 더 바람직하게는 99.9% 이상, 가장 바람직하게는 일부 주어진 양의 99.99% 이상을 의미한다.
- [0057] "단분산"은 크로마토그래피 또는 질량분석법에 의해 결정되는 바와 같이 실질적으로 조성물 중의 모든 올리고머가 잘-정의된 단일 분자량 및 정의된 수의 모노머를 가지는 올리고머 조성물을 말한다. 단분산 올리고머 조성물은 어느 정도 순수한, 즉 큰 분산보다는 실질적으로 단일 및 정의가능한 수(전체 수로서)의 모노머를 가지는 것이다. 단분산 올리고머 조성물은 1.0005 이하의 MW/Mn 값, 및 더 바람직하게는 1.0000의 MW/Mn 값을 가진다. 더

나아가, 올리고머가 소분자 약물로부터 유도된 모이어티에 부착되지 않는다면, 단분산 콘주게이트로 구성되는 조성물은 실질적으로 조성물 중의 모든 콘주게이트의 모든 올리고머가 큰 분산보다는 단일 및 정의가능한 수(전체 수로서)의 모노머를 가지고 1.0005의 MW/Mn 값, 더 바람직하게는 1.0000의 MW/Mn 값을 가짐을 의미한다. 그러나 단분산 콘주게이트로 구성되는 조성물은 용매, 시약, 부형제 등과 같은 하나 이상의 비콘주게이트 물질을 포함할 수 있다.

[0058] 올리고머 조성물에 대해 "이중모드(bimodal)"는 실질적으로 조성물 중의 모든 올리고머가 큰 분산보다는 두 개의 정의가능한 및 다른 수(전체 수로서) 중 하나의 모노머를 가지고, 분획 대 분자량의 수로서 플롯팅될 때 분자량의 분산이 두 개의 별개의 확인가능한 피크로서 나타나는 올리고머 조성물을 말한다. 바람직하게는 본원에서 기술되는 이중모드 올리고머 조성물은 두 피크의 크기는 다를 수 있지만, 각 피크는 그것의 평균에 대해 일반적으로 대칭이다. 이상적으로, 이중모드 분산에서 각 피크의 다분산지수, Mw/Mn는 1.01 이하, 더 바람직하게는 1.001 이하, 및 훨씬 더 바람직하게는 1.0005 이하, 및 가장 바람직하게는 1.0000의 MW/Mn 값이다. 더 나아가, 이중모드 콘주게이트로 구성되는 조성물은 올리고머가 소분자 약물로부터 유도된 모이어티에 부착되지 않는다면, 실질적으로 조성물 중의 모든 콘주게이트의 모든 올리고머가 큰 분산보다는 두 개의 정의가능한 및 다른 수(전체 수로서) 중 하나의 모노머를 가지고 1.01 이하, 더 바람직하게는 1.001 이하, 및 훨씬 더 바람직하게는 1.0005 이하, 및 가장 바람직하게는 1.0000의 MW/Mn 값을 가짐을 의미한다. 그러나 이중모드 콘주게이트로 구성되는 조성물은 용매, 시약, 부형제 등과 같은 하나 이상의 비콘주게이트 물질을 포함할 수 있다.

[0059] "삼환계"는 전형적으로 약 1000 달톤 미만의 분자량을 가지고, 본원에서 기술되는 바와 같은 삼환계 치료제로서 어느 정도의 활성을 가지는 유기, 무기, 또는 유기금속 화합물을 말한다.

[0060] "생물학적 막"은 적어도 약간의 이질적 존재 또는 다른 원치않는 물질에 대한 장벽으로서 역할을 하는 세포 또는 조직으로 만들어진 임의의 막이다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "생물학적 막"은 예를 들어, 혈액-뇌 장벽(BBB); 혈액-뇌척수액장벽; 혈액-태반 장벽; 혈액-젖 장벽; 혈액-고환 장벽; 및 질 점막, 요도 점막, 항문 점막, 협측 점막, 설하 점막, 직장 점막 등을 포함하는 점막 장벽을 포함하는 생리학적 보호 장벽들과 연관된 막들을 포함한다. 문맥이 달리 명확히 지시하지 않는다면, 용어 "생물학적 막"은 중간 위장관(예를 들어, 위 및 소장)과 연관된 막들을 포함하지 않는다.

[0061] "생물학적 막 횡단 속도"는, 화합물이 생물학적 막(예로써, 혈액-뇌 장벽(BBB))을 횡단하는 능력의 척도를 제공한다. 다양한 방법들이 임의의 주어진 생물학적 막을 가로지르는 분자 운반을 평가하는데 사용될 수 있다. 임의의 주어진 생물학적 장벽(예를 들어, 혈액-뇌척수액 장벽, 혈액-태반 장벽, 혈액-젖 장벽, 창자 장벽 등)과 연관된 생물학적 막 횡단 속도를 평가하는 방법은 본원 및/또는 관련 문헌에 기재되어 있고, 및/또는 당업자에 의해 결정될 수 있다.

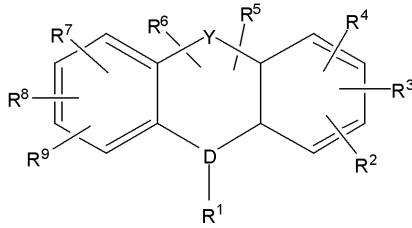
[0062] 본 발명과 관련하여, "대사 속도 감소"는, 수용성 올리고머에 부착되지 않은 소분자 약물(즉, 소분자 약물 자체) 또는 참고 표준 물질의 대사 속도에 비해, 수용성 올리고머-소분자 약물 콘주게이트의 대사 속도가 측정 가능하게 감소되는 것을 말한다. 특별한 "초회 통과 대사 속도 감소"의 경우, 소분자 약물(또는 참고 표준 물질) 및 대응 콘주게이트가 경구 투여되는 것을 제외하고는, 동일한 "대사 속도 감소"가 요구된다. 경구 투여되는 약물들은 위장관으로부터 문맥 순환 내로 흡수되고, 체순환에 도달하기 전에 간을 통과해야 한다. 간이 약물 대사 또는 생변환의 주된 부위이기 때문에, 상당량의 약물이 체순환에 도달하기도 전에 대사될 수 있다. 초회 통과 대사의 정도, 그리고 그에 따른 임의적인 그의 감소는 수많은 상이한 접근법들에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 동물 혈액 샘플들이 정해진 간격으로 수집되고, 대사산물 수준을 위해, 혈장 또는 혈청이 액체 크로마토그래피/질량 분석기에 의해 분석될 수 있다. 초회 통과 대사 및 다른 대사 과정들에 관련된 "대사 속도 감소"를 측정하는 다른 기법들이 공지되어 있고, 본원 및/또는 관련 문헌에 기재되어 있고, 및/또는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명 콘주게이트는 이하의 값들, 즉 적어도 약 30% 이상; 적어도 약 40% 이상; 적어도 약 50% 이상; 적어도 약 60% 이상; 적어도 약 70% 이상; 적어도 약 80% 이상; 및 적어도 약 90% 이상 중 적어도 하나를 만족하는 감소된 대사 속도 감소를 제공할 수 있다. "경구로 생체이용 가능한" 화합물(예를 들어, 그의 소분자 약물 또는 콘주게이트)은, 경구 투여될 때, 25% 초과, 바람직하게는 70% 초과, 생체이용률을 갖는 것이며, 여기서 화합물의 생체이용률은 대사되지 않은 형태로 체순환에 도달하는, 투여된 약물 분율이다.

[0063] "알킬"은 길이에 있어 약 1 내지 20개의 원자 범위인 탄화수소 사슬을 의미한다. 그러한 탄화수소 사슬은 바람직하게는, 포화되어 있지만, 필수적인 것은 아니며, 분지쇄 또는 직쇄일 수 있지만, 전형적으로는 직쇄가 바람직하다. 예시적인 알킬기들은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 2-메틸부틸, 2-에틸프로필, 3-메틸펜틸 등을 포

함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬"은 3개 이상의 탄소 원자들이 연관되는 경우, 시클로알킬을 포함한다.

- [0064] "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 의미하며, 메틸, 에틸, n-부틸, i-부틸, t-부틸에 의해 예시되는 바와 같이, 직쇄 또는 분지형일 수 있다.
- [0065] "비-방해 치환기"는 분자 내에 존재할 때 그 분자 내에 포함된 다른 작용기와 전형적으로 비-반응성이다.
- [0066] "알콕시"는 R이 알킬 또는 치환된 알킬, 바람직하게는 C₁-C₂₀ 알킬(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 등), 바람직하게는 C₁-C₇인 -OR기를 말한다.
- [0067] "약학적으로 허용가능한 부형제" 또는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명의 조성물이 환자에게 어떠한 유익한 해로운 독성 효과를 야기하지 않도록 포함될 수 있는 성분을 말한다.
- [0068] 용어 "아릴"은 14개 이하의 탄소 원자를 가지는 방향족 기를 의미한다. 아릴기는 페닐, 나프틸, 비페닐, 페난트레닐, 나프탈레닐 등을 포함한다. "치환된 페닐" 및 "치환된 아릴"은 각각 할로(F, Cl, Br, I), 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬(예를 들어, C₁₋₆ 알킬), 알콕시(예를 들어, C₁₋₆ 알콕시), 벤질옥시, 카르복시, 아릴 등으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개(예를 들어, 1-2, 1-3 또는 1-4개의 치환기) 페닐기 및 아릴기를 의미한다.
- [0069] 화학적 모이어티는 주로 일가의 화학적 모이어티(예를 들어, 알킬, 아릴 등)로서 전반에 걸쳐 정의되고 언급된다. 그럼에도 불구하고, 이러한 용어는 또한 당업자에게 명백한 적절한 구조적 환경하에서 대응하는 다가의 모이어티를 전달하는데 사용된다. 예를 들어, "알킬" 모이어티가 일반적으로 일가의 라디칼(예를 들어, CH₃-CH₂-)을 말하는 반면, 어떤 환경에서 2가의 연결 모이어티는 "알킬"일 수 있는데, 이 경우에 당업자는 "알킬렌"이라는 용어와 동일한 2가의 라디칼(예를 들어, -CH₂-CH₂-)이 되는 알킬을 이해할 것이다(유사하게, 2가의 모이어티가 요구되고 "아릴"로서 언급되는 환경에서, 당업자는 "아릴"이라는 용어가 대응하는 다가의 모이어티, 아릴렌을 말하는 것임을 이해할 것이다). 모든 원자는 결합 형성을 위한 그것의 정상적인 원자의 수를 가짐이 이해된다(즉, H에 대해 1, 탄소에 대해 4, N에 대해 3, O에 대해 2, 및 S의 산화 상태에 따라서 S에 대해 2, 4, 또는 6).
- [0070] "약학적으로 유효한 양", "생리학적으로 유효한 양" 및 "치료학적으로 유효한 양"은 본원에서 상호 교환가능하게 사용되며, 혈류 내 또는 표적 조직 내에서 활성제 및/또는 콘주게이트의 원하는 수준을 제공하는데 필요한 조성물 내에 존재하는 수용성 올리고머-소분자 약물 콘주게이트의 양을 의미한다. 정확한 양은 다양한 인자, 예를 들어 특정 활성제, 조성물의 성분 및 물리적 특성, 의도되는 환자 집단, 환자에 대한 고려사항 등에 따라 다르며, 본원에서 제공되고 관련 문헌에서 입수가 가능한 정보에 기초하여 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.
- [0071] "이관능성" 올리고머는 그것에, 전형적으로 그것의 말단에 두 개의 작용기를 가지는 올리고머이다. 작용기가 동일한 경우, 올리고머는 동중-이관능성이라고 불린다. 작용기가 상이할 경우, 올리고머는 이중-이관능성이라고 부른다.
- [0072] 본원에서 염기성 반응물질 또는 산성 반응물질은 중성, 전하를 띠는 것 또는 이들의 대응하는 염의 형태를 포함한다.
- [0073] 용어 "환자"는 본원에서 기재된 바와 같은 콘주게이트의 투여에 의하여 예방 또는 치료될 수 있는 질환을 겪고 있거나 또는 질환에 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 말하며, 인간 및 동물을 모두 포함한다.
- [0074] "선택적" 또는 "선택적으로"는 다음에 기술될 환경들이 필수적으로 일어날 필요는 없지만, 일어날 수 있음을 의미하며, 따라서, 기술이 환경이 일어나는 경우와 일어나지 않은 경우를 모두 포함한다.
- [0075] "Nil"은 치환기가 없음을 말한다. 따라서, 치환기가 nil일 때, 치환기는 결과 구조에서 화학 결합 또는 수소로서 구조에서 나타날 수 있다.
- [0076] 상기 나타낸 것과 같이, 본 발명은 (무엇보다도) 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물에 관한 것이다.
- [0077] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계 화합물은 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다:

[0078] [화학식 I]



[0079]

[0080] 상기 식에서:

[0081] D 및 R¹은 함께 -HC-R¹, -C-R¹, 및 -HN-R¹로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0082] R¹은 비치환된 또는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 아실아미노, 아실, 아미도, 아릴옥시, 알킬아미노, 약 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 디알킬아미노, 피페리디노, 피롤리디노, N-(저급 알킬)-2-피페리딜, 모르폴리노, 1-피페리지닐, 4-(저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(히드록실-저급 알킬)-1-피페리지닐, 및 4-(메톡시-저급 알킬)-1-피페리지닐로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0083] Y는 비치환된 또는 선택적으로 치환된 -CH₂-, -CH-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-S-, CH₂-O-, CH₂-NH-, -S-CH₂-, -OCH₂-, -NH-CH₂-, -HN-, -O-, -N=C-, -C=N-, 및 -S-로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0084] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹의 하나 이상은 각각 비치환된 또는 선택적으로 치환된 nil, 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 카르복시, 케토, 티오케토, 아미노, 아실아미노, 아실, 아미도, 아릴옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 알콕시, 디옥소, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0085] 특정 삼환계 화합물의 예는 아민엠티, 아미트립틸린, 아미트립틸린옥사이드, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프린, 데벡시프틸린, 데시프라민, 디벤제핀, 디메타크린, 도티에핀, 독세핀, 플루아시진, 이미프라민, 이미프라민 N-옥사이드, 로페프라민, 멜리트라센, 메타프라민, 노르트립틸린, 오피프라몰, 프로피제핀, 프로트립틸린, 퀴누프라민, 티아넵틴, 트리미프라민, 및 카르바마제핀으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0086] 본 발명의 화합물의 이점은 그것의 능력이 어느 정도의 삼환계 활성을 유지하는 한편 또한 물질대사에서 감소를 나타내는 것으로 믿어진다. 이론에 의해야 하는 것으로 소망되는 것은 아니지만, 무올리고머(oligomer-free) "본래의" 삼환계 구조와 대조적으로 본원에서 기술되는 삼환계 잔기- 및 올리고머-함유 화합물은 용이하게 대사되지 않는데, 이는 올리고머가 삼환계를 대사작용할 수 있는 기질에 대한 화합물의 전반적 친화도를 감소시키는 역할을 하기 때문이다. 게다가 (및 다시 이론에 의해야 하는 것으로 소망하는 것은 아님), 무올리고머 "본래의" 삼환계 구조와 대조적으로 올리고머에 의해 도입되는 추가의 크기는 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 화합물의 능력을 감소시킨다. 삼환계의 잔기와 올리고머 사이의 결합이 분해가능하다 해도, 화합물은 여전히 이점을 제공한다 (예로써, 초기 흡수 시 초회-통과 대사를 피함).

[0087] 올리고머-함유 화합물을 형성하기 위한 별개의 올리고머의 사용(예를 들어, 상대적으로 불순한 조성물과는 다르게 올리고머의 단분산 또는 이중모드 조성물) 대응하는 소분자 약물과 관련된 어떤 특성을 유리하게 바꿀 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구, 경구, 경피, 구강, 폐 또는 비강과 같은 임의의 다수의 적당한 투여 경로에 의해 투여될 때, 혈액-뇌 장벽을 횡단하는 감소된 침투를 나타낸다. 경구 전달이 의도된다면, 본 발명의 화합물은 느리게, 최소로 또는 효과적으로 혈액-뇌 장벽의 횡단이 없는 반면, 여전히 위-장(GI) 벽을 횡단하고 체순환으로 들어감을 나타내는 것이 바람직하다. 게다가, 본 발명의 화합물은 모든 올리고머가 없는 화합물의 생체활성 및 생물학적 이용가능성과 비교하여 생체활성의 정도 뿐만 아니라 생물학적 이용가능성의 정도를 유지한다.

[0088] 혈액-뇌 장벽("BBB")에 대하여, 이 장벽은 혈액에서 뇌까지의 약물의 수송을 제한한다. 이 장벽은 밀착연접에 의해 결합되는 독특한 내피 세포의 연속층으로 이루어진다. BBB의 전체 표면적의 95% 이상을 포함하는 뇌 모세혈관은 중추신경계에 대부분의 용질 및 약물의 유입을 위한 주요 경로를 나타낸다.

[0089] 혈액-뇌 장벽 횡단 능력의 정도가 용이하게 알려지지 않은 화합물에 대해, 이러한 능력은 본원에 기술되는 바와

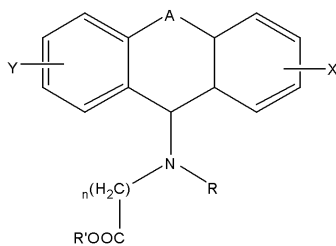
같은 인시츄 래트 뇌 관류("RBP") 모델과 같은 적당한 동물 모델을 사용하여 결정할 수 있다. 간단하게, RBP 기술은 경동맥의 캐놀러 삽입 후 제어된 조건 하에서 화합물 용액으로 관류시킨 다음 혈관 공간에 남아있는 화합물을 제거하기 위한 세척 단계를 수반한다. (이러한 분석은 예를 들어, Absorption Systems, Exton, PA와 같은 연구기관과 계약에 의해 수행될 수 있다). RBP 모델의 한 예에서, 캐놀러는 좌 경동맥에 위치하며, 결과지는 묽는다. 분석물을 함유하는 생리적 완충제(필수적인 것은 아니지만 전형적으로 5 마이크로몰 농도 수준에서)는 일회 통과 관류 실험에서 약 10mL/분의 유속으로 관류된다. 30초 후, 관류를 중단하고 뇌 혈관 내용물은 추가 30초 동안 무 화합물 완충제로 세척한다. 그 후 뇌조직을 제거하고 직렬질량분석 검출과 함께 액체 크로마토그래피(LC/MS/MS)를 통해 화합물 농도를 분석한다. 대안적으로, 혈관-뇌 장벽 투과성은 분자 중의 극성 원자(보통 산소, 질소 및 부착된 수소)의 표면 기여의 합으로서 정의되는 화합물의 분자의 극성표면적("PSA")의 계산을 기초로 측정될 수 있다. PSA는 혈액-뇌 장벽 수송과 같은 화합물 수송 특성과 관련됨을 보여주었다. 화합물의 PSA를 결정하기 위한 방법은, 예를 들어, Ertl, P., *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000, **43**, 3714-3717; 및 Kelder, J., *et al.*, *Pharm. Res.* 1999, **16**, 1514-1519에서 발견될 수 있다.

[0090] 혈액-뇌 장벽에 대하여, 수용성, 비-펩티드성 올리고머-소분자 약물 콘쥬게이트는 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 부착되지 않는 소분자 약물의 횡단 속도에 비하여 감소된 혈액-뇌 장벽 횡단 속도를 나타낸다. 예시적인 본원에서 기술되는 화합물에 대한 혈액-뇌 장벽 횡단 속도에서의 예시적인 감소는, 수용성 올리고머에 부착되지 않는 소분자 약물의 혈액-뇌 장벽 횡단 속도와 비교할 때 적어도 약 5%; 적어도 약 10%; 적어도 약 25%; 적어도 약 30%; 적어도 약 40%; 적어도 약 50%; 적어도 약 60%; 적어도 약 70%; 적어도 약 80%; 또는 적어도 약 90%의 감소를 포함한다. 본 발명의 콘쥬게이트에 대한 혈액-뇌 장벽 횡단 속도에서 바람직한 감소는 적어도 약 20%이다.

[0091] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 삼환계 잔기를 포함한다. 주어진 화합물이(화합물이 수용성, 비-펩티드성 올리고머를 포함하는지 여부와는 상관없이) 항우울제, 항경련제로서, 또는 진통제로서 작용하는지 여부를 결정하기 위한 분석이 아래에 기술된다.

[0092] 화학식에 대하여 하기 단락에서 사용되는 변수, 표기, 및 기호는 다른 단락과 관련되지 않을 수도 있다. 따라서, 각 단락에서 표기 및 기호의 정의는 보통 그것에 제한되고 달리 표시되지 않는다면 다른 단락을 이해하는데 사용되어서는 않된다.

[0093] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다:



[0094] 상기 식에서:
[0095]

[0096] A는 다음의 라디칼 $-(CH_2)_m-$ 및 $-CH=CH-$ 로부터 선택되는 브릿지이고, 여기서:

[0097] m은 1 내지 3의 정수이고;

[0098] X 및 Y는 수소 및 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택되는 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0099] R 및 R'는 수소 및 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 저급 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0100] n은 1 내지 12의 정수이다.

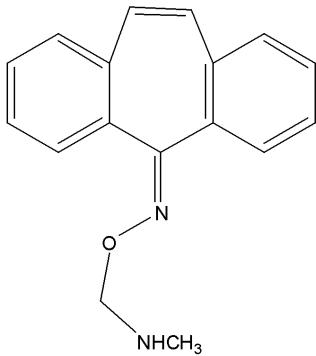
[0101] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 다음의 화학식: (3'-디메틸아미노프로필리텐)-디벤조(a,d)-시클로헵타-1,4-디엔 N-옥사이드 및 또는 그것의 염산 부가 염에 의해 포함되는 구조를 가진다.

[0102] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 다음의 화학식: 2-클로로-11-(1-피페리지닐)디벤즈(b,f)[1,4]옥스-아제핀, 2-클로로-11-(1-피페리지닐)디벤즈(b,f)[1,4]옥스-아제핀 히드로클로라이드, 2-클로로-11-(1-피페리지닐)디벤즈(b,f)[1,4]옥스-아제핀 푸마레이트, 2-클로로-11-(1-피페리지닐)디벤즈(b,f)[1,4]옥스-아제핀 술페이트, 및 2-클로로-11-(1-피페리지닐)디벤즈(b,f)[1,4]옥스-아제핀 디헵타노에이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다.

[0103] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 다음의 화학식: 5-(3'-디메틸아미노-2'-메틸프로필)디벤조[a,d][1,4]-시클로헵타디엔에 의해 포함되는 구조를 가진다.

[0104] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 다음의 화학식: 3-클로로-5-(γ-디메틸아미노-프로필)-이미노디벤질, 3-클로로-5-(γ-디메틸아미노-프로필)-이미노디벤질의 약학적으로 허용가능한 산부가 염, 및 3-클로로-5-(γ-디메틸아미노-프로필)-이미노디벤질 히드로클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다.

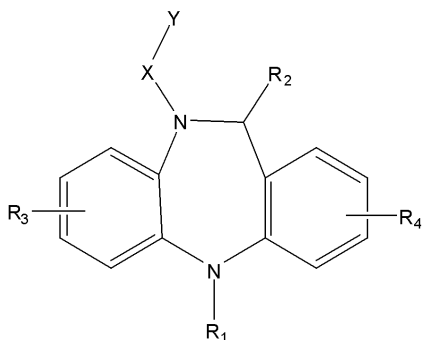
[0105] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 다음의 화학식:



[0106] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다.

[0108] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 다음의 화학식: 5-(γ-메틸아미노-프로필)-이미노디벤질 및 그것의 비독성 부가 염, N-(3-메틸아미노프로필)-이미노디벤질, 및 N-(3-메틸아미노프로필)-이미노디벤질 히드로클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다.

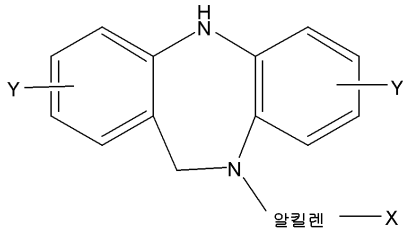
[0109] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식의 10-(염기 치환된)-10,11-디히드로-5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물이다:



[0110] 상기 식에서 X는 2 내지 3개의 탄소 원자를 가지는 알킬렌을 나타내고; Y는 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는

디아킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 및 모르폴리노로 이루어지는 종류의 멤버이고; R₁ 및 R₂는 상호 교환가능하게 수소, 메틸, 및 에틸로 이루어지는 종류의 멤버를 나타내고; R₃ 및 R₄는 상호 교환가능하게, 수소, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시, 및 에톡시로 이루어지는 종류의 멤버를 나타낸다.

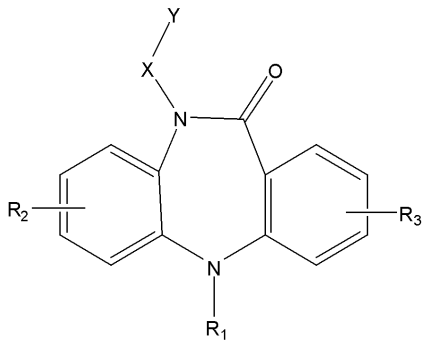
[0112] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계 잔기는 하기 화학식의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다:



[0113]

[0114] 상기 식에서, 알킬렌은 2 내지 4개의 탄소를 가지며, 적어도 2개의 탄소는 X를 헤테로고리 중심과 분리시키며; X는 2 내지 4개의 탄소의 디알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 및 모르폴리노로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 각각의 Y는 독립적으로 수소, 클로로, 메틸, 메톡시, 및 에톡시로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

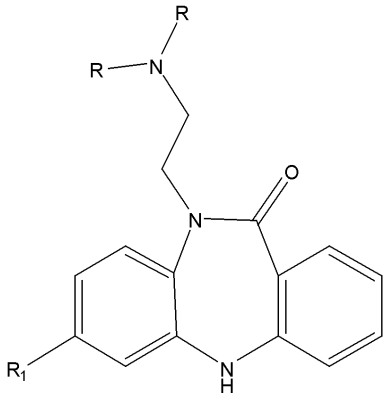
[0115] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식의 치환된 5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물이며:



[0116]

[0117] 상기 식에서, R₁은 수소, 메틸, 및 에틸로 이루어지는 종류로부터 선택되고; -X-Y는 염기성 라디칼이고, X는 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 사슬이고, Y는 2 내지 4개의 탄소원자를 가지는 디알킬아미노, 피페리디노, 피롤리디노, N-(저급 알킬)-2-피페리딜, 모르폴리노, 1-피페리지닐, 4-(저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(히드록실-저급 알킬)-1-피페리지닐, 및 4-(메톡시-저급 알킬)-1-피페리지닐로 이루어지는 종류로부터 선택되고, R₂ 및 R₃은 수소, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 메틸머캅토, 및 에틸머캅토로 이루어지는 종류로부터 선택된다.

[0118] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가지며:



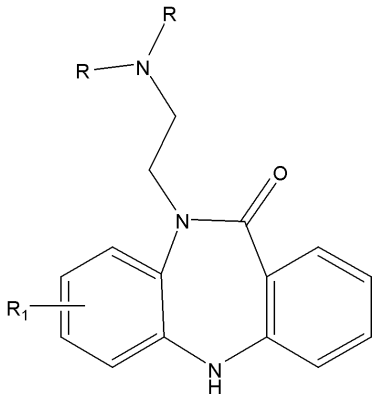
[0119]

[0120]

상기 식에서 R은 CH₃ 및 C₂H₅로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버이고, R₁은 Cl, CH₃, CF₃, 및 C₂H₅로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버이다.

[0121]

본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가지며:



[0122]

[0123]

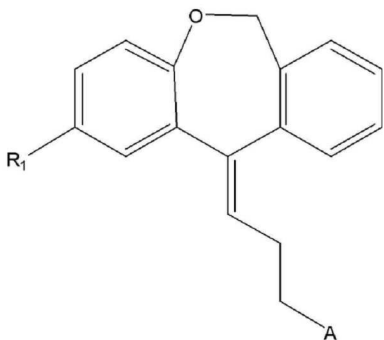
상기 식에서 R은 CH₃ 및 C₂H₅로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버이고, R₁은 H, Cl, CH₃, CF₃, 및 C₂H₅로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버이다.

[0124]

본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 다음의 화학식 11-(3-디메틸아미노프로필리덴)-6,11-디히드로-디벤즈-(b,e)티에핀에 의해 포함되는 구조를 가진다.

[0125]

본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가지며:



[0126]

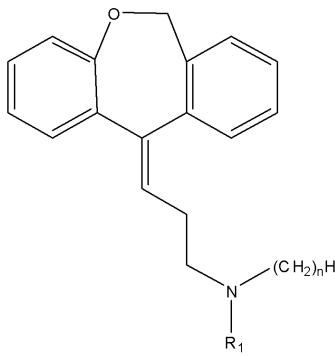
[0127]

상기 식에서 R₁은 수소 및 할로로 이루어지는 군의 멤버이고 A는 4-(β-히드록시에틸-피페리디노)이다.

[0128]

본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유

적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가지며:



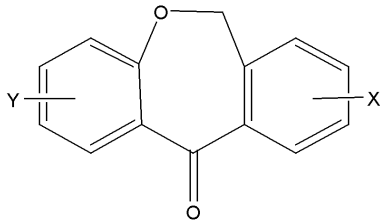
[0129]

[0130]

상기 식에서, n은 0 내지 1의 전체 수이며 R₁은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬이다.

[0131]

본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가지며:



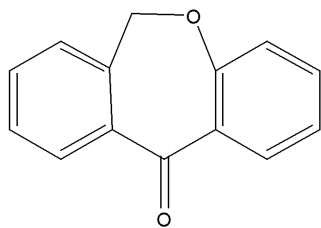
[0132]

[0133]

상기 식에서 X 및 Y는 각각 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 티오알콕시, 클로로, 플루오로, 트리플루오로메틸, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 아실, 및 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 디알킬술폰아미도로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0134]

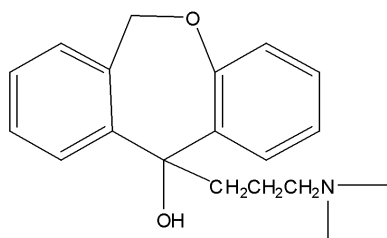
본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다:



[0135]

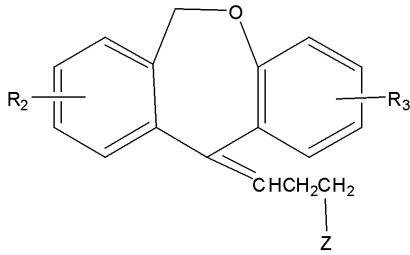
[0136]

본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다:



[0137]

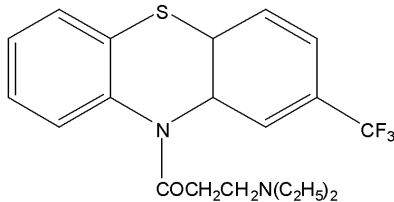
[0138] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가지며:



[0139]

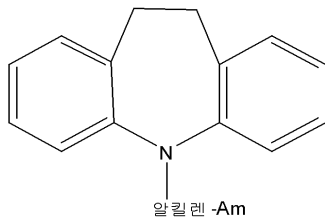
[0140] 상기 식에서, R₂ 및 R₃은 각각 수소, 플루오로, 클로로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군의 멤버이고 Z는 디-저급-알킬아미노이다.

[0141] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다:



[0142]

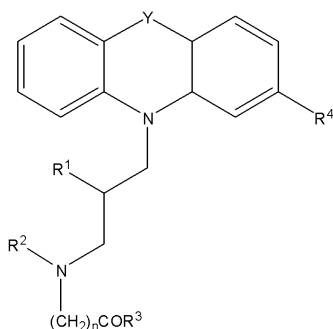
[0143] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계 화합물은 유리 염기 및 그것의 수용성 산부가 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 유리 염기는 하기의 화학식을 가지며:



[0144]

[0145] 상기 식에서, 알킬렌은 2-3개의 탄소 원자의 알킬렌 사슬을 나타내며, Am은 저 분자 디알킬아미노 라디칼, N-피페리디노-, N-모르폴리노-, 및 N-피롤리디노 라디칼로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버를 나타낸다.

[0146] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가지며:



[0147]

[0148] Y는 CH₂-CH₂ 및 CH=CH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0149] R¹은 H 및 CH₃로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

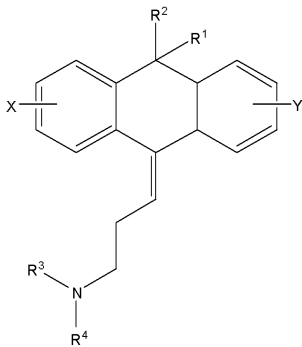
[0150] R²는 최대 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬기를 나타내고;

[0151] n은 1, 2, 및 3으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0152] R³은 페닐 및 F, Cl, OH, CF₃로 이루어지는 군으로부터 선택되는 최대 3개의 치환기로 치환되는 페닐뿐만 아니라 최대 4개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 및 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 페닐기는 3,4-위치에서 알킬리덴디옥시(최대 6개의 탄소 원자를 가짐), 시클로알킬리덴디옥시(최대 6개의 탄소 원자를 가짐), 및 에틸렌디옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 가지고;

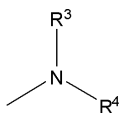
[0153] R⁴는 H, F, Cl, OCH₃, CF₃, 및 SO₂N(CH₃)₂로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0154] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가지며:



[0155]

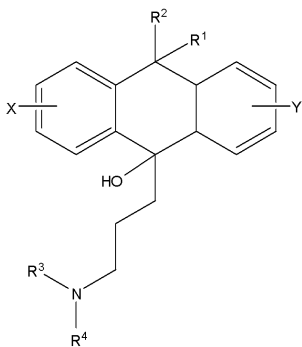
[0156] 상기 식에서 각각의 R¹ 및 R²는 저급-알킬기이며; X는 수소, 할로, 저급-알킬 및 저급-알킬옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되고; Y는 수소 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;



[0157]

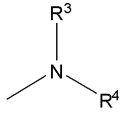
[0158] 는 디-저급-알킬아미노, 벤질-저급-알킬아미노, 및 헤테로고리 아민 라디칼로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로고리 아민은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티아모르폴린, N¹-저급-알킬피페리진, 및 앞서 언급한 것의 C-저급 알킬 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0159] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계는 하기 화학식에 의해 포함되는 구조를 가진다:



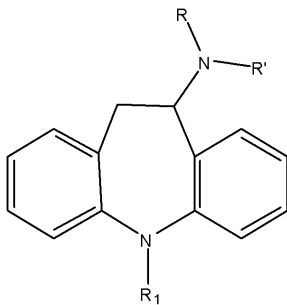
[0160]

[0161] 각각의 R^1 및 R^2 는 저급 알킬기이고; X는 수소, 할로, 저급-알킬 및 저급-알킬옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되고; Y는 수소 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;



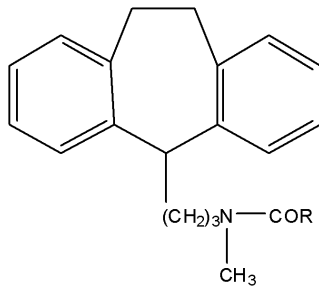
[0162] 는 디-저급-알킬아미노, 벤질-저급-알킬아미노, 포화된 5-원 환을 가지는 헤테로고리 아민의 라디칼, 포화된 6-원 환을 가지는 헤테로고리 아민의 라디칼로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로고리 아민은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티아모르폴린, N^1 -저급알킬피페리진, 및 앞서 언급한 것의 C-저급 알킬 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0164] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계 화합물은 하기 화학식을 가지며:



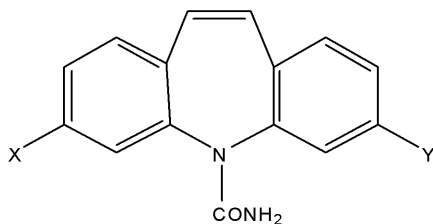
[0165] 여기서 R 및 R' 는 동일 또는 상이하며, 각각은 수소 또는 1 내지 5개의 탄소 원자의 알킬을 나타내며, R_1 은 수소, 1 내지 5개의 탄소 원자의 알킬, 또는 벤질이다.

[0167] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계 화합물은 하기 화학식을 가지며:



[0168] 상기 식에서, R은 수소, 저급 알킬, 페닐, 및 벤질로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0170] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 안정한 또는 분해가능한 결합을 통해 공유적으로 부착되는 삼환계 잔기를 포함하는 화합물이 제공되며, 삼환계 화합물은 하기 화학식을 가지며:



[0171] 상기 식에서 각각의 X 및 Y는 수소 및 할로로 이루어지는 군으로부터 선택되는 멤버를 나타낸다.

[0173] 일부 예에서, 삼환계는 상업적 공급원으로부터 얻을 수 있다. 또한 삼환계는 화학적 합성을 통해 얻어질 수 있

다. 삼환계 뿐만 아니라 삼환계를 제조하기 위한 합성 접근의 예는 문헌 및, 예를 들어, DE2030492A1, DE2030492A, DE2030492B2, DE2030492C3, GB1191800A, US2554736, US2948718, US3177209, US3205264, US3244748, US3271451, US3299139, US3312689, US3409640, US3419547, US3438981, US3442949, US3454554, US3467650, US3527766, US3574852, US3622565, US3637660, US3663696, US3758528, US3963778에서 기술된다. 각각의 이들(및 기타) 삼환계는 수용성 및 비-펩티드성 올리고머에 공유적으로 부착될 수 있다(직접 또는 하나 이상의 원자를 통해).

[0174] 소분자 약물의 예시적인 분자량은 약 950 미만; 약 900 미만; 약 850 미만; 약 800 미만; 약 750 미만; 약 700 미만; 약 650 미만; 약 600 미만; 약 550 미만; 약 500 미만; 약 450 미만; 약 400 미만; 약 350 미만; 및 약 300 미만의 분자량을 포함한다.

[0175] 본 발명에 사용되는 소분자 약물은, 키랄이라면 라세미 혼합물 또는 선택적으로 활성인 형태, 예를 들어, 단일의 선택적으로 활성인 거울상체(enantiomer), 또는 거울상체의 임의의 조합 또는 비율(즉, 스칼라믹 혼합물)로 있을 수 있다. 게다가, 소분자 약물은 하나 이상의 기하학 이성질체를 가질 수 있다. 기하학 이성질체에 관하여, 조성물은 단일의 기하학 이성질체 또는 둘 이상의 기하학 이성질체의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용을 위한 소분자 약물은 그것의 관계적인 활성 형태로 있을 수 있고, 또는 어느 정도의 변형을 가질 수 있다. 예를 들어, 소분자 약물은 올리고머의 공유 부착 전 또는 후에 표적 약제, 태그, 또는 그것에 부착된 수송체를 가질 수 있다. 대안적으로, 소분자 약물은 인지질(예를 들어, 디스테아로일포스파티딜에탄올아민 또는 "DSPE", 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 또는 "DPPE" 등)과 같은 그것에 부착된 친유성 모이어티, 또는 작은 지방산을 가질 수 있다. 그러나, 일부 예에서, 소분자 약물 모이어티는 친유성 모이어티에 부착을 포함하지 않는 것이 바람직하다. 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 커플링을 위한 삼환계는 올리고머에 공유 부착에 적당한 자유 히드록실, 카르복실, 티오, 아미노기 등(즉, "헨들")을 가진다. 게다가, 삼환계는 반응성 기의 도입에 의해, 바람직하게는 그것의 존재하는 작용기 중 하나가 올리고머와 약물 사이의 안정한 공유 결합의 형성에 적당한 작용기로 변환하여 변형될 수 있다. 두 가지 접근은 실시예 섹션에서 예시된다.

[0176] 따라서, 각각의 올리고머는 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드와 같은 알킬렌 옥사이드; 비닐 알코올, 1-프로페놀 또는 2-프로페놀과 같은 올레핀 알코올; 비닐 피롤리돈; 히드록시알킬 메타크릴아미드 또는 히드록시알킬 메타크릴레이트(알킬은 바람직하게는 메틸이다); 락트산 또는 글리콜산과 같은 α -히드록시산; 포스파젠, 옥사졸린, 아미노산, 당당류와 같은 탄수화물, 만니톨과 같은 알디톨; 및 N-아크릴로일모르폴린으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 3개 이하의 다른 모노머로 구성된다. 바람직하게 모노머 형태는 알킬렌 옥사이드, 올레핀 알코올, 히드록시알킬 메타크릴아미드 또는 메타크릴레이트, N-아크릴로일모르폴린, 및 α -히드록시산을 포함한다. 바람직하게, 각각의 올리고머는 독립적으로 이 군으로부터 선택되는 2개의 모노머 형태 중 코-올리고머, 또는 더 바람직하게는 이 군으로부터 선택되는 하나의 모노머 형태 중 호모-올리고머이다.

[0177] 코-올리고머에서 두 개의 모노머 형태는 동일한 모노머 형태, 예를 들어, 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드와 같은 2개의 알킬렌 옥사이드일 수 있다. 바람직하게는, 올리고머는 에틸렌 옥사이드의 호모-올리고머이다. 보통, 필수적인 것은 아니지만, 소분자에 공유적으로 부착되지 않는 올리고머의 말단(또는 종결)은 그것을 비반응성으로 만들기 위해 캡핑된다. 대안적으로, 말단은 반응성 기를 포함할 수 있다. 말단이 반응기일 때, 반응기는 최종 올리고머의 형성 조건 하에서 또는 소분자 약물에 올리고머의 공유 부착 동안 비반응성이라도 선택되며, 또는 필요하다면 보호된다. 하나의 흔한 말단-작용기는 구체적으로 올리고에틸렌 옥사이드에 대해 히드록실 또는 -OH이다.

[0178] 수용성, 비-펩티드성 올리고머 (예를 들어, 본원에서 제공되는 다양한 구조에서 "POLY")는 임의의 다수의 다른 기하구조를 가질 수 있다. 예를 들어, 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 선형, 분지형, 또는 갈라진 형태일 수 있다. 가장 전형적으로, 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 예를 들어, 하나의 분지 지점을 가지는 선형 또는 분지형이다. 본원에 많은 논의가 예시적 올리고머로서 폴리(에틸렌 옥사이드)에 초점이 맞춰져 있지만, 본원에서 존재하는 논의 및 구조는 상기 기술한 임의의 수용성, 비-펩티드성 올리고머를 포함하기 위해 용이하게 확장될 수 있다.

[0179] 링커 부분을 제외하는 수용성, 비-펩티드성 올리고머의 분자량은 일반적으로 상대적으로 낮다. 수용성 폴리머의 분자량의 예시적인 값은 약 1500 미만; 약 1450 미만; 약 1400 미만; 약 1350 미만; 약 1300 미만; 약 1250 미만; 약 1200 미만; 약 1150 미만; 약 1100 미만; 약 1050 미만; 약 1000 미만; 약 950 미만; 약 900 미만; 약 850 미만; 약 800 미만; 약 750 미만; 약 700 미만; 약 650 미만; 약 600 미만; 약 550 미만; 약 500 미만; 약 450 미만; 약 400 미만; 약 350 미만; 약 300 미만; 약 250 미만; 약 200 미만; 및 약 100 미만 달톤을 포함한다.

다.

- [0180] 수용성, 비-펩티드성 올리고머(링커를 제외함)의 분자량의 예시적인 범위는 약 100 내지 약 1400 달톤; 약 100 내지 약 1200 달톤; 약 100 내지 약 800 달톤; 약 100 내지 약 500 달톤; 약 100 내지 약 400 달톤; 약 200 내지 약 500 달톤; 약 200 내지 약 400 달톤; 약 75 내지 1000 달톤; 및 약 75 내지 약 750 달톤을 포함한다.
- [0181] 바람직하게, 수용성, 비-펩티드성 올리고머 중의 모노머의 수는 하나 이상의 다음의 범위 내에 속해 있다: 약 1 내지 약 30(까지 포함); 약 1 내지 약 25; 약 1 내지 약 20; 약 1 내지 약 15; 약 1 내지 약 12; 약 1 내지 약 10. 어떤 예에서, 올리고머(및 대응하는 콘주게이트)에서 연속적인 모노머의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 중의 하나이다. 추가 구체예에서, 올리고머(및 대응하는 콘주게이트)는 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 모노머를 포함한다. 또한 추가의 구체예에서, 올리고머(및 대응하는 콘주게이트)는 연속해서 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 모노머를 가진다. 따라서, 예를 들어, 수용성 및 비-펩티드성 폴리머가 $\text{CH}_3-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ 을 포함할 때, "n"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일 수 있고, 다음의 범위 약 1 내지 약 25; 약 1 내지 약 20; 약 1 내지 약 15; 약 1 내지 약 12; 약 1 내지 약 10 중 하나 이상에 속할 수 있는 정수이다.
- [0182] 수용성, 비-펩티드성 올리고머가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 모노머를 가질 때, 이들 값은 각각 약 75, 119, 163, 207, 251, 295, 339, 383, 427, 및 471 달톤의 분자량을 가지는 메톡시 말단-캡핑된 올리고(에틸렌 옥사이드)에 대응한다. 올리고머는 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 모노머를 가질 때, 이들 값은 각각 약 515, 559, 603, 647, 및 691 달톤에 대응하는 분자량을 가지는 메톡시 말단-캡핑된 올리고(에틸렌 옥사이드)에 대응한다.
- [0183] 수용성, 비-펩티드성 올리고머가 삼환계(올리고머가 삼환계에서 효과적으로 "성장하기" 위한 하나 이상의 모노머의 단계적 부가와 반대로)에 부착될 때, 수용성, 비-펩티드성 올리고머의 활성화된 형태를 함유하는 조성물은 단분산인 것이 바람직하다. 그러나, 그런 예에서, 이중모드 조성물이 사용되는 경우, 조성물은 상기 수의 모노머 중 어떤 두 개 주변으로 집중하는 이중모드 분포를 가질 것이다. 예를 들어, 이중모드 올리고머는 다음의 예시적인 모노머 서브유닛의 조합 중 임의의 하나를 가질 수 있다: 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 등; 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 등; 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 등; 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 등; 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 등; 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 등; 7-8, 7-9, 7-10, 등; 및 8-9, 8-10, 등.
- [0184] 일부 예에서, 수용성, 비-펩티드성 올리고머의 활성화된 형태를 함유하는 조성물은 이전에 기술한 바와 같은 모노머 단위의 범위를 가지는 삼중모드(trimodal) 또는 심지어 사중모드(tetramodal)일 수 있다. 올리고머의 잘-정의된 혼합물을 가지는 올리고머 조성물(즉, 이중모드, 삼중모드, 사중모드 등)은 정제된 단분산 올리고머를 혼합함으로써 제조되어 원하는 프로파일의 올리고머를 얻을 수 있고(단지 모노머의 수가 다른 2개의 올리고머의 혼합물은 이중모드이고; 단지 모노머의 수가 다른 3개의 올리고머의 혼합물은 삼중모드이고; 단지 모노머의 수가 다른 4개의 올리고머의 혼합물은 사중모드이다), 대안적으로, "중심 절단"을 회복함으로써 다분산 올리고머의 컬럼 크로마토그래피로부터 얻어져서, 원하는 및 정의된 분자량 범위에서 올리고머의 혼합물을 얻을 수 있다.
- [0185] 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 바람직하게 단일분자 또는 단분산인 조성물로부터 얻어지는 것이 바람직하다. 즉, 조성물 중의 올리고머는 분자량의 분포보다는 동일한 별개의 분자량 값을 가진다. 일부 단분산 올리고머는 Sigma-Aldrich로부터 이용가능한 것과 같은 상업적 공급원으로부터 구입할 수 있고, 대안적으로, Sigma-Aldrich와 같은 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 직접 제조될 수 있다. 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 Chen Y., Baker, G.L., J. Org. Chem., 6870-6873 (1999), WO 02/098949, 및 미국 특허 출원공개번호 2005/0136031에서 기술되는 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0186] 산소 원자 또는 황 원자와 같은 단일 원자, 2개의 원자, 또는 다수의 원자가 존재할 때, 스페이서 모이어티(수용성, 비-펩티드성 폴리머가 삼환계에 부착되는 것을 통해)는 단일 결합일 수 있다. 스페이서 모이어티는 필수적이지는 않지만 전형적으로 사실상 선형이다. 스페이서 모이어티 "X"는 가수분해적으로 안정하고, 또한 바람직하게는 효소적으로 안정하다. 바람직하게, 스페이서 모이어티 "X"는 약 12개 미만의 원자, 및 바람직하게는 약 10개 미만의 원자, 및 훨씬 더 바람직하게는 약 8개 미만의 원자 및 훨씬 더 바람직하게는 약 5개 미만의 원자의 사슬 길이를 가지는 것이며, 그것에 의해 길이는 치환기를 계산하는 것이 아니라 단일 사슬에서 원자의 수를 의미한다. 예를 들어, 이와 같은 우레아 결합, $\text{R}_{\text{올리고머}}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-\text{R}'$ 약물은 3개의 원자(-NH-C(O)-NH-)의 사슬

길이를 가지는 것으로 생각된다. 선택된 구체예에서, 연결은 추가의 스페이서 기를 포함하지 않는다.

[0187] 일부 예에서, 스페이서 모이어티 "X"는 에테르, 아마이드, 우레탄, 아민, 티오에테르, 우레아, 또는 탄소-탄소 결합을 포함한다. 하기에서 논의되고, 실시예에서 예시되는 것과 같은 작용기는 전형적으로 결합을 형성하는데 사용된다. 스페이서 모이어티는 덜 바람직하게는 또한 하기에서 추가로 기술되는 바와 같은 다른 원자를 포함한다 (또는 인접하거나 측면에 있음).

[0188] 더 구체적으로, 선택된 구체예에서, 본 발명의 스페이서 모이어티, X는 다음의 어떤 것일 수 있다: "-" (즉, 삼환계 잔기와 수용성, 비-펩티드성 올리고머 사이에서 안정한 또는 분해가능할 수 있는 공유 결합), -O-, -NH-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH₂-C(O)O-, -CH₂-OC(O)-, -C(O)O-CH₂-, -OC(O)-CH₂-, C(O)-NH, NH-C(O)-NH, O-C(O)-NH, -C(S)-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -O-C(O)-NH-CH₂-, -O-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -C(O)-CH₂-, -C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-, 2가의 시클로알킬기, -N(R⁶)-, R⁶은 H 또는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴 및 치환된 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유기 라디칼이다. 추가의 스페이서 모이어티는 아실아미노, 아실, 아릴옥시, 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함하는 알킬렌 브릿지, 알킬아미노, 약 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 디알킬아미노, 피페리디노, 피롤리디노, N-(저급 알킬)-2-피페리딜, 모르폴리노, 1-피페리지닐, 4-(저급 알킬)-1-피페리지닐, 4-(히드록실-저급 알킬)-1-피페리지닐, 및 4-(메톡시-저급 알킬)-1-피페리지닐을 포함한다.

[0189] 그러나 본 발명의 목적을 위해, 원자의 기는, 그것이 올리고머 부분에 즉시 인접할 때 결합으로 고려되지 않으며, 원자의 기는 기가 단지 올리고머 사슬의 확장을 나타내는 올리고머의 모노머와 동일하다.

[0190] 수용성, 비-펩티드성 올리고머와 소분자 사이의 결합 "X"는 삼환계에서 대응하는 작용기를 가지는 올리고머(또는 삼환계에서 올리고머를 "성장시키는" 것으로 요망될 때 초기의 올리고머)의 말단에서 작용기의 반응에 의해 전형적으로 형성된다. 예시적 반응은 하기에서 간단하게 기술된다. 예를 들어, 올리고머에서 아미노기는 소분자에서 카르복실산 또는 활성화된 카르복실산 유도체와 반응되거나, 또는 반대로 아마이드 결합을 만들 수 있다. 대안적으로, 올리고머에서 아민과 약물에서 활성화된 카르보네이트(예를 들어, 숙신이미딜 또는 벤조트리아질 카르보네이트)의 반응은, 또는 반대는 카르바메이트 결합을 형성한다. 올리고머에서 아민과 약물에서 이소시아네이트(R-N=C=O)의 반응은, 또는 반대는 우레아 결합(R-NH-(C=O)-NH-R')을 형성한다. 추가로 올리고머의 알코올(알콕시드) 기와 약물 내의 할로겐화알킬, 또는 할로겐화 기의 반응은, 또는 반대는 에테르 결합을 형성한다. 또 다른 커플링 접근에서, 알데히드 작용기를 가지는 소분자는 환원성 아미노화에 의해 올리고머 아미노기에 커플링되어, 올리고머와 소분자 사이의 2차 아민 결합의 형성을 초래한다.

[0191] 특히 바람직한 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 알데히드 작용기를 포함하는 올리고머이다. 이와 관련하여, 올리고머는 다음의 구조 CH₃O-(CH₂-CH₂-O)_n-(CH₂)_p-C(O)H를 가질 것이며, (n)은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 중 하나이고, (p)는 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7 중 하나이다. 바람직한 (n) 값은 3, 5 및 7 을 포함하며, 바람직한 (p) 값은 2, 3 및 4를 포함한다.

[0192] 작용기를 포함하지 않는 수용성, 비-펩티드성 올리고머의 말단은 그것을 비반응성으로 만들도록 캡핑된다. 올리고머가 콘주게이트의 형성에서 의도되는 것 이외의 말단에서 추가의 작용기를 포함할 때, 기는 결합 "X"의 형성 조건하에서 비반응성이거나 또는 결합 "X"의 형성 동안 보호되도록 선택된다.

[0193] 상기에서 언급한 바와 같이, 수용성, 비-펩티드성 올리고머는 콘주게이션 전에 적어도 하나의 작용기를 포함한

다. 소분자 내로 포함 또는 도입되는 반응성 기에 따라서 작용기는 전형적으로 소분자에 공유적 부착을 위해 친전자성 또는 친핵성 기를 포함한다. 올리고머 또는 소분자에서 존재할 수 있는 친핵성 기의 예는 히드록실, 아민, 히드라진(-NHNH₂), 히드라지드(-C(O)NHNH₂), 및 티올을 포함한다. 바람직한 친핵체는 아민, 히드라진, 히드라지드, 및 티올, 특히 아민을 포함한다. 올리고머에 공유적 부착을 위한 대부분의 소분자 약물은 유리 히드록실, 아미노, 티오, 알데히드, 케톤 또는 카르복실 기를 가질 것이다.

[0194] 올리고머 또는 소분자에서 존재할 수 있는 친전자성 작용기의 예는 카르복실산, 카르복실 에스테르, 특히 이미드 에스테르, 오르소에스테르, 카르보네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 알데히드, 케톤, 티온, 알케닐, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아크릴아미드, 술폰, 말레이미드, 디술파이드, 요오도, 에폭시, 술포네이트, 티오술포네이트, 실란, 알콕시실란, 및 할로실란을 포함한다. 이들 기의 더 구체적인 예는 숙신이미딜 에스테르 또는 카르보네이트, 이미다조일 에스테르 또는 카르보네이트, 벤조트리아졸 에스테르 또는 카르보네이트, 비닐 술폰, 클로로에틸술폰, 비닐피리딘, 피리딜 디술파이드, 요오도아세트아미드, 글리옥살, 디온, 메실레이트, 토실레이트 및 트레실레이트(2,2,2-트리플루오로에탄술포네이트)를 포함한다.

[0195] 또한 티온, 티온 수화물, 티오케탈과 같은 몇몇의 이들 기의 황 유사체가 포함되며, 2-티아졸리딘티온 등 뿐만 아니라 상기 모이어티 중 임의의 것(예를 들어, 알데히드 수화물, 헤미아세탈, 아세탈, 케톤 수화물, 헤미케탈, 케탈, 티오케탈, 티오아세탈)의 수화물 또는 보호된 유도체이다.

[0196] 카르복실산의 "활성화된 유도체"는 친핵체와 용이하게, 일반적으로 비유도체화된 카르복실산보다 훨씬 더 용이하게 반응하는 카르복실산 유도체를 말한다. 활성화된 카르복실산은, 예를 들어, 산 할로겐화물(예로써, 산 염화물), 무수물, 카르보네이트, 및 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 일반적 형태의 이미드 에스테르-(CO)O-N[(CO)-]₂; 예를 들어, N-히드록시숙신이미딜(NHS) 에스테르 또는 N-히드록시프탈이미딜 에스테르를 포함한다. 또한 이미다졸릴 에스테르 및 벤조트리아졸 에스테르가 바람직하다. 특히 공동 소유의 미국 특허 번호 5,672,662에서 기술되는 바와 같은 활성화된 프로피온산 또는 부탄산 에스테르가 바람직하다. 이들은 형태-(CH₂)₂₋₃C(=O)O-Q의 기를 포함하며, Q는 바람직하게 N-숙신이미드, N-술포숙신이미드, N-프탈이미드, N-글루타르이미드, N-테트라히드로프탈이미드, N-노르보르넨-2,3-디카르복시미드, 벤조트리아졸, 7-아자벤조트리아졸 및 이미다졸로부터 선택된다.

[0197] 다른 바람직한 친전자성 기는 숙신이미딜 카르보네이트, 말레이미드, 벤조트리아졸 카르보네이트, 글리시딜 에테르, 이미다조일 카르보네이트, p-니트로페닐 카르보네이트, 아크릴레이트, 트레실레이트, 알데히드 및 오르소 피리딜 디술파이드를 포함한다.

[0198] 이들 친전자성 기는 친핵체, 예를 들어, 히드록시, 티오 또는 아미노기와 반응하여 다양한 결합 형태를 만든다. 본 발명에 대해 가수분해적으로 안정한 결합의 형성을 돕는 반응이 바람직하다. 예를 들어, 카르복실산 및 오르소에스테르, 숙신이미딜 에스테르, 이미다졸릴 에스테르, 및 벤조트리아졸 에스테르를 포함하는 그것의 활성화된 유도체는 상기 형태의 친핵체와 반응하여 각각 에스테르, 티오에스테르 및 아미드를 형성하며, 아미드가 가장 가수분해적으로 안정하다. 숙신이미딜, 이미다졸릴, 및 벤조트리아졸 카르보네이트를 포함하는 카르보네이트는 아미노기와 반응하여 카르바메이트를 형성한다. 이소시아네이트(R-N=C=O)는 히드록실 또는 아미노기와 반응하여 각각 카르바메이트(RNH-C(O)-OR') 또는 우레아(RNH-C(O)-NHR') 결합을 형성한다. 알데히드, 케톤, 글리옥살, 디온 및 그것의 수화물 또는 알코올 부산물(즉, 알데히드 수화물, 헤미아세탈, 아세탈, 케톤 수화물, 헤미케탈 및 케탈)은 바람직하게는 아민과 반응된 후, 원한다면 결과 이민의 환원으로 아민 결합을 만든다(환원성 아미노화).

[0199] 몇몇의 친전자성 작용기는 티올과 같은 친핵성 기가 첨가되어 예를 들어 티오에테르 결합을 형성하는 친전자성 이중 결합을 포함한다. 이들 기는 말레이미드, 비닐 술폰, 비닐 피리딘, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 및 아크릴아미드를 포함한다. 다른 기는 친핵체에 의해 치환될 수 있는 이탈기를 포함하며; 이것은 클로로에틸 술폰, 피리딜 디술파이드(이는 절단가능한 S-S 결합을 포함한다), 요오도아세트아미드, 메실레이트, 토실레이트, 티오술포네이트 및 트레실레이트를 포함한다. 에폭시드는 친핵체에 의한 개환에 의해 반응되어, 예를 들어, 에테르 또는 아민 결합을 형성한다. 올리고머 및 소분자에서 상기 주목한 바와 같은 상보적 반응성 기를 수반하는 반응은 본 발명의 콘주게이트를 제조하는데 이용된다.

[0200] 일부 예에서, 삼환계는 콘주게이션에 적합한 작용기를 가지지 않을 수 있다. 이런 예에서, "본래의" 삼환계를 변형(또는 "기능화")하는 것이 가능하며, 따라서 콘주게이션에 적합한 작용기를 가진다. 예를 들어, 삼환계가 아미드기를 가지지만, 아민기가 요망된다면, Hofmann 재배열, Curtius 재배열(일단 아미드가 아지드로 변환된다

면) 또는 Lossen 재배열(일단 아미드가 히드록사미드와 일치된 다음 툴리엔-2-술포닐 클로라이드/염기로 처리)의 방법에 의해 아미드 기를 아민기로 변형하는 것이 가능하다.

[0201] 카르복실기를 포함하는 소분자 삼환계의 콘주게이트를 제조하는 것이 가능하며, 카르복실 기-포함 소분자 삼환계는 아미노-말단의 올리고머 에틸렌 글리콜에 커플링되어 올리고머에 소분자 삼환계를 공유적으로 결합하는 아미드기를 가지는 콘주게이트를 제공한다. 이는, 예를 들어, 무수 유기 용매 중에서 커플링 시약(예로써, 디시클로헥실카르보디이미드 또는 "DCC")의 존재하에서 카르복실기-포함 소분자 삼환계를 아미노-말단의 올리고머 에틸렌 글리콜과 결합함으로써 수행될 수 있다.

[0202] 추가로, 히드록실기를 포함하는 소분자 삼환계의 콘주게이트를 제조하는 것이 가능하며, 히드록실기-포함 소분자 삼환계는 올리고머 에틸렌 글리콜 할로겐화물과 커플링되어 에테르(-O-) 연결된 소분자 콘주게이트를 생성한다. 이는 예를 들어, 수소화나트륨을 사용함으로써 히드록실기에서 양성자를 제거한 후 할로겐화물-말단의 올리고머 에틸렌 글리콜과 반응에 의해 수행될 수 있다.

[0203] 추가로, 히드록실을 포함하는 소분자 삼환계 모이어티의 콘주게이트를 제조하는 것이 가능하며(예를 들어, 화학식 I에 포함되는 구조를 가지는 삼환계 모이어티), 히드록실기-포함 소분자 삼환계 모이어티는 할로포르메이트기[예를 들어, $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{-할로}$, 할로는 클로로, 브로모, 요오도이다]를 포함하는 올리고머 에틸렌 글리콜과 커플링되어 소분자 콘주게이트가 연결된 카르보네이트[-O-C(O)-O-]를 생성한다. 이는 예를 들어, 친핵성 촉매(예로써, 4-디메틸아미노피리딘 또는 "DMAP")의 존재하에서 삼환계 모이어티와 할로포르메이트기를 포함하는 올리고머 에틸렌 글리콜을 결합하여 이에 의해 대응하는 카르보네이트-연결된 콘주게이트를 초래함으로써 수행될 수 있다.

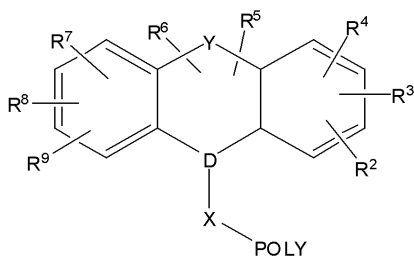
[0204] 다른 예에서, 대응하는 히드록실 기를 형성하기 위해 우선 케톤기를 환원함으로써 케톤 기를 포함하는 소분자 삼환계의 콘주게이트를 제조하는 것이 가능하다. 그 후에, 히드록실기를 포함하는 소분자 삼환계는 본원에 기술되는 바와 같이 커플링될 수 있다.

[0205] 또 다른 예에서, 아민기를 포함하는 소분자 삼환계의 콘주게이트를 제조하는 것이 가능하다. 한 접근에서, 아민기-포함 소분자 삼환계 및 알데히드-포함 올리고머는 적당한 환원제(예를 들어, NaCNBH_3)가 첨가된 후에 적당한 완충제에서 용해된다. 환원 후, 결과는 아민기-포함 소분자 삼환계의 아민기와 알데히드-포함 올리고머의 카르보닐 탄소 사이에 형성된 아민 결합이다.

[0206] 아민기를 포함하는 소분자 삼환계의 콘주게이트를 제조하기 위한 다른 접근에서, 카르복실산-포함 올리고머 및 아민기-포함 소분자 삼환계가, 전형적으로 커플링 시약(예를 들어, DCC)의 존재하에서 결합된다. 결과는 아민기-포함 소분자 삼환계의 아민기와 카르복실산-포함 올리고머의 카르보닐 사이에 형성된 아미드 결합이다.

[0207] 본 발명의 예시적인 화합물은 하기 화학식을 가지는 것을 포함한다:

[0208] [화학식 I-C]



[0209]

상기 식에서:

[0210]

D는 C 또는 N이고;

[0211]

[0212] Y는 비치환된 또는 선택적으로 치환된 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $\text{CH}_2-\text{O}-$, $\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2$, $-\text{HN}-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{N}-$, 및 $-\text{S}-$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0213] X는 스페이서 모이어티이고;

- [0214] POLY는 수용성, 비-펩티드성 올리고머이다.
- [0215] 본 발명의 콘주게이트는 감소된 혈액-뇌 장벽 횡단 속도를 나타낼 수 있다. 게다가, 콘주게이트는 비변형된 원래의 소분자 약물의 생체 활성의 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 그 이상을 유지한다.
- [0216] 본원에서 개시되는 콘주게이트의 전 범주는 기술된 바와 같이 행동하는 것으로 믿어지는 한편, 최적 크기의 올리고머는 하기와 같이 확인될 수 있다.
- [0217] 우선, 단분산 또는 이중모드 수용성 올리고머로부터 획득된 올리고머는 소분자 약물과 콘주게이트된다. 바람직하게, 약물은 경구적으로 생체이용가능하며, 그 자체로 무시할 수 없는 정도의 혈액-뇌 장벽 횡단 속도를 나타낸다. 다음에, 혈액-뇌 장벽을 횡단하는 콘주게이트의 능력은 적절한 모델을 사용하여 결정되며 비변형된 원래 약물의 것과 비교된다. 결과가 바람직하다면, 다시 말해서, 예를 들어, 횡단 속도가 상당히 감소된다면, 콘주게이트의 생체활성은 추가로 평가된다. 바람직하게, 본 발명에 따르는 화합물은 원래 약물에 비해서 상당한 정도, 즉 원래 약물의 생체활성의 약 30% 초과, 또는 훨씬 더 바람직하게는 원래 약물의 생체활성의 약 50% 초과를 생체활성을 유지한다.
- [0218] 상기 단계들은 다른 수의 서브유닛을 가지는 것을 제외하고 동일한 모노머 종류의 올리고머를 사용하여 한 번 이상 반복하고 결과를 비교한다.
- [0219] 비-콘주게이트된 소분자 약물에 비하여 혈액-뇌 장벽을 횡단하는 능력이 감소되는 각각의 콘주게이트에 대해, 그 후 그것의 경구의 생체이용가능성이 평가된다. 이들 결과를 기초로, 다시 말해서, 소분자 내의 주어진 위치 또는 장소에서 주어진 소분자에 대하여 다양한 크기의 올리고머의 콘주게이트의 비교에 기초하여, 생물학적 막 횡단, 경구 생체이용가능성 및 생체활성에서의 감소 사이에 최적의 균형을 가지는 콘주게이트를 제공하는 것에서 가장 효과적인 올리고머의 크기를 결정하는 것이 가능하다. 올리고머의 작은 크기는 이러한 스크리닝을 실현 가능하게 하며 결과 콘주게이트의 특성을 효과적으로 맞추는 것을 허용한다. 올리고머 크기에서 작은, 증가 변화를 만들고, 실험 설계 접근을 이용함으로써, 생물학적 막 횡단 속도, 생체활성, 및 경구 생체이용가능성에서 감소의 바람직한 균형을 가지는 콘주게이트를 효과적으로 확인할 수 있다. 일부 예에서, 본원에 기술되는 바와 같은 올리고머의 부착은 약물의 경구 생체이용가능성을 실제로 증가시키는데 효과적이다.
- [0220] 예를 들어, 당업자는 통상적인 실험을 사용하여 우선 다른 중량과 작용기를 가지는 연속적인 올리고머를 제조하고 그 다음에 콘주게이트를 환자에 투여함으로써 필요한 클리어런스(clearance) 프로파일을 획득하고 주기적 혈액 및/또는 소변 샘플링을 취함으로써 경구 생체이용가능성을 개선시키기 위한 가장 적합한 분자 크기 및 결합을 결정할 수 있다. 일단 연속의 클리어런스 프로파일을 각각의 시험된 콘주게이트에 대해 얻으면, 적당한 콘주게이트를 확인할 수 있다.
- [0221] 동물 모델(설치류 및 개)은 또한 경구 약물 수송을 연구하는데 사용할 수 있다. 게다가, 비-생체내 방법은 장이 절개된 조직이 외변된 설치류 및 Caco-2 세포 단일층 조직-배양 모델을 포함한다. 이들 모델은 경구 약물 생체이용가능성을 예측하는데 유용하다.
- [0222] 삼환계 또는 삼환계의 콘주게이트 및 수용성 비-펩티드성 폴리머가 삼환계 치료제로서 활성을 가지는지 여부를 결정하기 위해, 이러한 화합물을 시험하는 것이 가능하다. 삼환계 화합물은 진정제, 수면제, 항-불안제, 안정제, 항경련제, 및 포유동물 및 조류에서 근이완제 효과를 가진다. 그것들은 또한 포유동물에서 항-우울제 및 진통제 작용을 나타낸다.
- [0223] 다양한 세포주를 사용하는 수용체에 대한 시험관내 결합 연구는 약학 산업에서 일상적이 되었다.
- [0224] 진정제 효과: 침니 테스트: 테스트는 30초 내에 수직의 유리 실린더 밖으로 백업하는 마우스의 능력을 결정한다. 효과적인 투약량에서 마우스의 50%는 그것을 하도록 하지 않을 것이다(ED₅₀).
- [0225] 디쉬 테스트: 페트리 디쉬(10cm 직경, 5cm 높이, 대패밥에 부분적으로 묻음)를 처리되지 않을 때 매우 짧은 시간에 기어오른다. 3분 초과 동안 접시에 남아있는 마우스는 안정을 나타낸다. ED₅₀은 접시에서 50%의 마우스가 남아 있는 시험 화합물의 용량과 동일하다.
- [0226] 받침대(pedestal) 테스트: 미처리된 마우스는 표준 마우스 상자의 바닥으로 하강하는 순간보다 더 짧은 시간에 받침대를 떠난다. 진정된 마우스는 1분 초과 동안 받침대에 머무를 것이다. ED₅₀(복강내 투여)은 50%의 마우스가 받침대에 머무르게 하는 화합물의 양을 확인함으로써 결정한다.

- [0227] 니코틴 길항작용 테스트: 6개 군에서 마우스를 시험 화합물로 주사한다. 30분 후, 대조군(미처리) 마우스를 포함하는 마우스를 니코틴 살리실레이트(2mg/kg)로 주사한다. 대조군 마우스는 과-자극, 즉, (1) 경련 후 (2) 긴장성 신근 피트; 다음에 (3) 사망을 보인다. ED₅₀(복강내 투여)은 50%의 마우스가 과-자극을 나타내지 않게 하는 화합물의 양을 확인함으로써 결정한다.
- [0228] 스트리크닌(황산염으로서)에 대한 길항작용: 테스트는 마우스에 시험 화합물을 경구적으로 투여하고, 30분 후 3mg/kg 스트리크닌 황산염을 복강내로 투여하는 것으로 이루어진다. 4시간 후 생존자는 근이완제 및 진경제로서 화합물의 활성을 반영한다.
- [0229] 항우울제의 주요 기능은 우울한 개체를 정상 기능으로 되돌리는 것이다. 이는 정상적 개체에서 과-자극을 만드는 암페타민과 같은 정신 흥분제와 주의깊게 구분되어야 한다.
- [0230] 다수의 다른 방법이 항우울제 활성을 평가하는데 사용되어 왔고 사용된다. 일반적으로, 이 방법들은 레세르핀 또는 테트라베나진과 같은 저하제에 길항작용 또는 특정 화합물(즉, 요힘빈 또는 3,4-디히드록시페닐알라닌)의 독성의 상승적 증가 및 다른 알려진 항우울제와 함께 새로운 화합물의 약물 작용의 비교를 수반한다. 단일 테스트는 단독으로 새로운 화합물이 항우울제인지 아닌지 여부를 결정할 수 없지만, 다양한 시험에 의해 증거가 되는 프로파일은 존재한다면 항-우울제 작용을 확립할 것이다. 다수의 이러한 시험은 하기에서 기술된다.
- [0231] 옥스트레모린:[1-(4-피롤리디노-2-부티닐)-2-피롤리딘]으로 저체온 테스트. 옥스트레모린(뿐 아니라 아포모르핀 및 테트라베나진)은 마우스에서 저체온 반응을 만든다. 이 반응은 아트로핀 및 이미프라민과 같은 항콜린제 및 항우울제에 의해 각각 차단된다. 마우스는 1mg의 옥스트레모린으로 복강내로 주사된다. 체온의 저하는 약물 투여 전 및 30분 후 전자 체온계로 직장에서 측정된다. 대조군 마우스(옥스트레모린 단독)와 처리된 마우스(옥스트레모린 및 시험 화합물) 사이에서 약 4도 섭씨 차이는 시험 화합물의 길항작용을 나타내는데 사용된다.
- [0232] 요힘빈 집합체 독성의 강화: 마우스를 항우울제로 주사하고, 30분 후 식염수 용액 중의 30mg의 요힘빈 히드로클로라이드로 주사한다. 2시간 후, LD₅₀을 결정한다. 정상적으로 마우스는 30mg의 요힘빈에 의해 죽지 않는다. 요힘빈을 항-우울제의 존재하에서 투여한다면, 요힘빈의 독성의 증가가 관찰된다. 시험 화합물의 ED₅₀ 값을 결정한다.
- [0233] 아포모르핀 선통(gnawing)의 강화: 마우스는 아포모르핀 히드로클로라이드 10mg/kg의 피하 주사 한시간 전에 복강내로 시험 화합물을 투여한다. 그 후 마우스는 셀로판이 뒤에 있는 압지로 바닥이 덧대진 플라스틱 박스(6"x11"x5")에 둔다. 30분의 종료시에 압지에 대한 손상 정도를 0 내지 4로 점수를 매긴다. 3 및 4의 점수는 화합물이 이 시험에서 아포모르핀의 강화제임을 나타낸다.
- [0234] 삼환계 유도체 그 자체 또는 삼환계의 콘주게이트 또는 그것의 유도체가 활성(예로써, 진통제 활성)을 가지는지 여부를 결정하기 위해, 이러한 화합물을 시험하는 것이 가능하다. 예를 들어, 관심의 화합물을 국부적으로 마우스에 투여할 수 있고 무통증은 Kolesnikov et al. (1999) *J. Pharmacol Exp. Ther.* **290**: 247-252에서 기술되는 바와 같이 평가된다. 간략하게, 꼬리(2-3 cm)의 말단 부분은 언급된 시간, 전형적으로 2분 동안 관심의 화합물을 포함하는 DMSO 용액에 담그어진다. 시험은 처리 용액에 담그어진 꼬리 부분에서 수행되는데, 이 방법으로 투여된 약제의 진통제 작용이 꼬리의 노출된 부분으로 제한되기 때문이다. 무통 또는 무통증은 그것의 기본적인 잠복의 두 배 또는 그 이상인 개개의 동물에 대해 꼬리 치우기(tail-flick latency)로서 정의된다. 진통제 동물에서 조직 손상을 최소화하기 위해 최대 10초의 분리와 함께 기본적인 잠복은 전형적으로 2.5 내지 3.0초의 범위로 한다. ED₅₀ 값이 결정될 수 있다.
- [0235] 삼환계 유도체 그 자체 또는 삼환계의 콘주게이트 또는 그것의 유도체의 진통제 활성을 평가하기 위한 다른 접근에서, "뒤틀림 시험"이 수행될 수 있다. 간략하게, 0.7% 아세트산 용액을 마우스에 투여하고(i.p.) 뒤틀림 반응의 수를 10분 동안 카운팅한다. 그 후에, 시험되는 화합물이 마우스에 투여되고[예를 들어, 주사(예를 들어, 피하 주사)에 의해], 무통은 다음의 식을 사용하여 백분율 억제로서 정량화된다: % 억제 = [(대조군 반응-시험군 반응)/대조군 반응] x 100.
- [0236] 본 발명은 또한 약학적 부형제와 조합하여 본원에서 제공되는 바와 같은 콘주게이트를 포함하는 약학적 체제를 포함한다. 일반적으로 콘주게이트 그 자체는 고체 또는 액체 형태일 수 있는 적당한 약학적 부형제와 조합될 수 있는 고체 형태(예를 들어, 침강물)일 것이다.
- [0237] 예시적인 부형제는, 제한 없이, 탄수화물, 무기염, 향균제, 항산화제, 계면활성제, 완충제, 산, 염기 및 그것의

조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

- [0238] 당과 같은 탄수화물, 알디톨, 알돈산, 에스테르화된 당, 및/또는 당 폴리머와 같은 유도체화된 당은 부형제로서 존재할 것이다. 특정 탄수화물 부형제는, 예를 들어, 프룩토오스, 말토오스, 갈락토오스, 글루코오스, D-만노오스, 소르비오스 등과 같은 단당류; 락토오스, 수크로오스, 트레할로오스, 셀로비오스 등과 같은 이당류; 라피노오스, 멜레지토오스, 말토덱스트린, 텍스트란, 전분 등과 같은 다당류; 및 만니톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨, 소르비톨, 미오이노시톨 등과 같은 알디톨을 포함한다.
- [0239] 부형제는 또한 시트르산, 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨, 질산칼륨, 제1인산나트륨, 제2인산나트륨과 같은 무기염 또는 완충제, 및 그것의 조합을 포함할 수 있다.
- [0240] 제제는 또한 미생물 성장을 방지 또는 방해하기 위한 항균제를 포함할 수 있다. 본 발명에 적당한 항균제의 비제한적 예는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알코올, 페닐 질산 제2수은, 티메르솔, 및 그것의 조합을 포함한다.
- [0241] 또한 항산화제가 제제에서 존재할 수 있다. 항산화제는 산화를 방지하는데 사용되고, 이에 의해 제제의 콘주게이트 또는 다른 성분의 악화를 방지한다. 본 발명에서 사용을 위한 적당한 항산화제는, 예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 하이포아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 중아황산 나트륨, 나트륨포름알데히드설폭살레이트, 메타중아황산나트륨 및 그것의 조합을 포함한다.
- [0242] 계면활성제는 부형제로서 존재할 수 있다. 예시적인 계면활성제는 "Tween 20" 및 "Tween 80"과 같은 폴리소르베이트 및 F68 및 F88(둘 다 BASF, Mount Olive, NJ로부터 이용가능)과 같은 플루로닉; 소르비탄 에스테르; 지질, 예로써 레시틴 및 다른 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민과 같은 인지질, 지방산 및 지방산 에스테르; 콜레스테롤과 같은 스테로이드; 및 EDTA, 아연 및 다른 이러한 적당한 양이온과 같은 킬레이트제를 포함한다.
- [0243] 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기는 제제에서 부형제로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 산의 비제한적 예는 염산, 아세트산, 인산, 시트르산, 말산, 락산, 포름산, 트리클로로아세트산, 질산, 과염소산, 인산, 황산, 푸마르산, 및 그것의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 산을 포함한다. 적당한 염기의 예는, 제한없이, 수산화나트륨, 아세트산나트륨, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 시트르산나트륨, 포름산나트륨, 황산나트륨, 황산칼륨, 칼륨 푸머레이트, 및 그것의 조합으로부터 선택되는 염기를 포함한다.
- [0244] 조성물에서 콘주게이트의 양은 다수의 인자에 따라 다양할 것이지만, 최적으로는 조성물이 단위 용량 용기에 저장될 때 치료적으로 유효한 양일 것이다. 치료적으로 유효한 용량은 양이 임상적으로 요망되는 중점을 만들도록 결정하기 위한 콘주게이트의 증가량의 반복된 투여에 의해 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0245] 조성물에서 임의의 개개의 부형제의 양은 부형제의 활성 및 조성물의 구체적 수요에 따라서 다양할 것이다. 전형적으로, 임의의 개개의 부형제의 최적의 양은 통상적인 실험을 통해, 즉, 부형제의 다양한 양(낮은 범위에서 높은 범위까지)을 함유하는 조성물을 제조하고, 안정성 및 다른 변수를 시험하고, 그 후 최적의 성능이 어떤 상당한 부작용 없이 도달되는 범위를 결정하는 것에 의해 결정된다.
- [0246] 그러나, 일반적으로, 부형제는 약 1중량% 내지 약 99중량%, 바람직하게는 약 5중량%-98중량%, 더 바람직하게는 약 15-95중량%의 부형제의 양으로, 가장 바람직하게는 30중량% 미만의 농도로 조성물에서 존재할 것이다.
- [0247] 다른 부형제 및 약학적 조성물에 대한 일반적 교시와 마찬가지로 이들 앞서 언급한 약학적 부형제는 "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), the "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), 및 Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000에서 기술된다.
- [0248] 약학적 조성물은 임의의 많은 형태로 있을 수 있고 본 발명은 이와 관련하여 제한되지 않는다. 예시적인 제제는 가장 바람직하게 정제, 당의정, 캡슐, 젤 캡, 트로키, 분산제, 현탁제, 용액, 엘릭시르, 시럽, 로젠지와 같은 경구 투여에 적당한 형태, 경피 패치, 스프레이, 좌약 및 분말이다.
- [0249] 경구 투여 형태는 경구적으로 활성인 콘주게이트에 바람직하며, 정제, 당의정, 캡슐, 젤 캡, 현탁제, 용액, 엘릭시르, 및 시럽을 포함하고, 또한 선택적으로 캡슐화되는 다수의 과립, 비드, 분말 또는 펠렛을 포함한다. 이러한 투약 형태는 약학적 조제물의 분야에서 당업자에게 공지된 통상적인 방법을 사용하여 제조되며 적절한 교

재에서 기술된다.

- [0250] 정제 및 당의정은, 예를 들어, 표준 정제 처리절차 및 장비를 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 기술되는 콘주게이트를 함유하는 정제 또는 당의정을 제조할 때, 직접 압축 및 과립화 기술이 바람직하다. 콘주게이트에 더하여, 정제 및 당의정은 일반적으로 불활성인, 결합제, 윤활제, 봉해제, 충전제, 안정제, 계면활성제, 착색제, 유동제 등과 같은 약학적으로 허용가능한 담체 물질을 함유할 것이다. 결합제는 정제에 응집 특성을 전하는데 사용되고, 따라서 정제가 무결함으로 남아있음을 보장한다. 적당한 결합제 물질은, 제한되는 것은 아니지만, 전분(옥수수 전분 및 미리 젤라틴화된 전분을 포함), 젤라틴, 당(수크로오스, 글루코오스, 텍스트로오스 및 락토오스를 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 및 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 폴리머(히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스 등을 포함), 및 비검을 포함한다. 윤활제는 정제 제조를 촉진하고, 분말 흐름을 촉진시키고, 압력이 완화될 때 미립자 캡핑(즉, 미립자 파손)을 예방하는데 사용된다. 유용한 윤활제는 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 및 스테아린산이다. 봉해제는 정제의 분해를 촉진하는데 사용되며, 일반적으로 전분, 점토, 셀룰로오스, 알긴, 검, 또는 교차결합된 폴리머이다. 충전제는, 예를 들어, 이산화실리콘, 이산화티타늄, 알루미늄, 활석, 카올린, 분말화된 셀룰로오스, 및 미정질 셀룰로오스와 같은 물질뿐만 아니라, 만니톨, 우레아, 수크로오스, 락토오스, 텍스트로오스, 염화나트륨 및 소르비톨과 같은 가용성 물질을 포함한다. 당업계에 잘 알려진 안정제는, 예로써 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을 억제 또는 지연시키는데 사용된다.
- [0251] 캡슐은 또한 경구 투약 형태가 바람직하며, 이 경우에 콘주게이트-포함 조성물은 액체 또는 겔(예, 겔 캡의 경우) 또는 고체(과립, 비드, 분말 또는 펠렛과 같은 미립자를 포함)로 캡슐화될 수 있다. 적당한 캡슐은 경질 및 연질 캡슐을 포함하며, 일반적으로 젤라틴, 전분, 또는 셀룰로오스 물질로 만들어진다. 투-피스 경질 젤라틴 캡슐은 바람직하게는 젤라틴 밴드 등과 같은 것으로 봉해진다.
- [0252] 실질적으로 건조 형태의 비경구 제형(전형적으로 동결건조물 또는 침전물로서, 분말 또는 케이크의 형태로 있을 수 있다)뿐만 아니라 전형적으로 액체이고 건조 형태의 비경구 제형을 액상으로 만드는 단계를 필요로 하는 주사용으로 제조되는 제형이 포함된다. 주사 전에 고체 조성물을 액상으로 만들기 위한 적당한 희석제의 예는 주사용 정균수, 물 중에서 5% 텍스트로오스, 인산완충식염수, 링거액, 식염수, 멸균수, 탈이온수 및 그것의 조합을 포함한다.
- [0253] 일부 경우에, 비경구 투여용으로 의도되는 조성물은 각각 전형적으로 멸균된 비수성 용액, 현탁액, 또는 에멀전의 형태를 취할 수 있다. 비수성 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일 및 옥수수 오일과 같은 식물성 오일, 젤라틴 및 에틸 올레이트와 같은 주사가 가능한 유기 에스테르이다.
- [0254] 본원에 기술되는 비경구 제형은 또한 보존제, 습윤제, 에멀전화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 제형은 멸균제, 박테리아-보유 필터를 통한 여과, 방사 또는 가열의 포함에 의해 멸균이 제공된다.
- [0255] 콘주게이트는 또한 통상적인 경피 패치 또는 다른 경피전달 시스템을 사용하여 피부를 통해 투여될 수 있으며, 콘주게이트는 피부에 부착되는 약물 전달 장치로서 역할을 하는 박리 구조 내에 함유된다. 이러한 구조에서, 콘주게이트는 층 또는 상부 배면층 밑에 있는 "저장소"에 함유된다. 박리된 구조는 단일 저장소를 함유할 수 있고, 또는 다중 저장소를 함유할 수 있다.
- [0256] 콘주게이트는 또한 직장 투여를 위한 좌약으로 조제될 수 있다. 좌약에 대하여, 콘주게이트는 코코아버터(테오브로마 오일), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세르화된 젤라틴, 지방산, 및 그것의 조합과 같은 좌약 기반 재료(예를 들어, 실온에서는 고체로 남아있지만 체온에서는 부드럽게 되고, 용해 또는 용해되는 부형제)와 혼합된다. 좌약은 예를 들어, 다음의 단계(존재하기 위해 필수적인 것은 아님)에 의해 제조될 수 있다: 좌약 기반 재료를 용해하여 용해물을 형성하는 단계; 콘주게이트를 포함하는 단계(좌약 기반 재료의 용해 전 또는 후); 용해물을 몰드에 붓는 단계; 용해물을 냉각시켜(예를 들어, 실온 환경에 용해물-함유 몰드를 두는 단계) 이에 의해 좌약을 형성하는 단계; 및 몰드로부터 좌약을 제거하는 단계.
- [0257] 본 발명은 또한 콘주게이트로 치료에 반응성인 질환으로 고통받는 환자에게 본원에서 제공되는 콘주게이트를 투여하는 방법을 제공한다. 본 방법은 일반적으로 경구로, 치료적으로 유효한 양의 콘주게이트(바람직하게는 약학적 제제의 일부로서 제조됨)를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 방식의 투여는 또한 예컨대 폐, 비강, 구강, 직장, 설하, 경피 및 비경구로 생각된다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 동맥내, 복강내, 심장내, 척추강내 및 근육내 주사 뿐만 아니라 인퓨전 주사를 포함한다.

- [0258] 비경구 투여가 이용되는 예에서, 약 500 내지 30K 달톤(예를 들어, 약 500, 1000, 2000, 2500, 3000, 5000, 7500, 10000, 15000, 20000, 25000, 30000 또는 그 이상의 분자량을 가짐)의 범위에 있는 분자량을 가지는, 앞서 기술한 것보다 다소 큰 올리고머를 사용하는 것이 필요할 수 있다.
- [0259] 투여 방법은 특정 콘주게이트의 투여에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 임의의 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 당업자는 특정 콘주게이트가 효과적으로 치료할 수 있는 질환을 인식한다. 투여되는 실제량은 연령, 중량, 및 대상체의 일반적 상태 및 치료되는 질환의 중증도, 건강관리 전문의의 판단, 및 투여되는 콘주게이트에 따라 다양할 것이다. 치료적으로 유효한 양은 당업자에게 공지되어 있고 및/또는 적절한 참고 교재 및 문헌에서 기술된다. 일반적으로, 치료적으로 유효한 양은 바람직하게는 0.01mg/일 내지 750mg/일의 용량으로 및 더 바람직하게는 0.10mg/일 내지 500mg/일의 용량으로 약 0.001mg 내지 1000mg의 범위에 있을 것이다.
- [0260] 어떤 주어진 콘주게이트의 단위 투약(또한, 바람직하게는 약학적 제제의 부분으로서 제공됨)은 임상적 판단, 환자의 수요 등에 따라서 다양한 투약 스케줄로 투여될 수 있다. 구체적 투약 스케줄은 당업자에게 공지될 것이고 또는 일상적인 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다. 대표적인 투약 스케줄은, 제한 없이, 1일에 5회, 1일에 4회, 1일에 3회, 1일에 2회, 1일에 1회, 1주에 3회, 1주에 2회, 1주에 1회, 1개월에 2회, 1개월에 1회, 및 그것의 임의의 조합의 투여를 포함한다. 일단 임상적 중점이 달성되면, 조성물의 투약은 중단된다.
- [0261] 본 발명의 콘주게이트를 투여하는 것의 한 가지 이점은 초회 통과 대사의 감소가 원래 약물에 대해 달성될 수 있다는 것이다. 이러한 결과는 장을 통과함으로써 실질적으로 대사되는 다수의 경구 투여 약물에 유리하다. 이런 방법에서, 콘주게이트의 클리어런스는 올리고머 분자 크기, 결합, 및 요망되는 클리어런스 특성을 제공하는 공유적 부착의 위치를 선택함으로써 조절될 수 있다. 당업자는 본원의 교시를 기초로 하는 올리고머의 이상적인 분자 크기를 결정할 수 있다. 대응하는 비콘주게이트된 소약물분자에 비하여 콘주게이트에 대한 초회 통과 대사에서의 바람직한 감소는 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30; 적어도 약 40; 적어도 약 50%; 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 및 적어도 약 90%를 포함한다.
- [0262] 따라서, 본 발명은 활성제의 대사를 감소시키는 방법을 제공한다. 본 방법은 하기의 단계들을 포함한다: 단분산 또는 이중모드 콘주게이트를 제공하는 단계, 각 콘주게이트는 수용성 올리고머에 안정한 결합으로 공유적으로 부착되는 소분자 약물로부터 유도된 모이어티로 구성되며, 상기 콘주게이트는 수용성 올리고머에 부착되지 않는 소분자 약물의 대사 속도에 비하여 감소된 대사 속도를 나타냄; 및 환자에 콘주게이트를 투여하는 단계. 전형적으로 투여는 경구 투여, 경피 투여, 구강 투여, 경점막 투여, 질 투여, 직장 투여, 비경구 투여, 및 폐 투여로 이루어지는 군으로부터 선택되는 투여의 한 종류를 통해 수행된다.
- [0263] 많은 형태의 대사를 감소시키는데(제 I 상과 제 II 상 대사 둘 다 감소될 수 있음을 포함) 유용함에도 불구하고, 콘주게이트는 소분자 약물이 간 효소(예를 들어, 하나 이상의 시토크롬 P450 이소형)에 의해 및/또는 하나 이상의 장 효소에 의해 대사될 때 특히 유용하다.
- [0264] 모든 논문, 책, 특허공보, 특허 공개공보 및 본원에서 언급되는 다른 간행물은 전체가 참고로써 포함된다. 본 명세서의 교시와 참고로써 포함되는 기술 사이의 불일치의 경우에, 본 명세서의 교시의 의미가 우선으로 될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0265] 도 1은 분리된 인간 심방 근세포의 0.1Hz(A) 대 3Hz(B)에서 나트륨 전류에서 카르바마제핀 및 그것의 콘주게이트의 차단 효과를 나타낸다. 데이터는 평균 ± SEM이다.
- 도 2는 분리된 래트 배근신경절 세포의 0.1Hz(A) 대 3Hz(B)에서 나트륨 전류에서 카르바마제핀 및 그것의 콘주게이트의 차단 효과를 나타낸다. 데이터는 평균 ± SEM이다.
- 도 3은 카르바마제핀 및 그것의 콘주게이트에 대해 분리된 심장 및 신경세포의 0.1Hz(A) 및 3Hz(B)에서 100 μM 에서 나트륨 전류 차단의 평균(± SEM) 백분율을 나타낸다.
- 도 4는 래트 전뇌 막의 노르아드레날린 수송체에 대한 데시프라민 및 그것의 콘주게이트의 특이적 결합의 평균(± SEM) 백분율을 나타낸다.
- 도 5는 표준 진통제, 모르핀에 대해 시험한 화합물의 진통 활성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

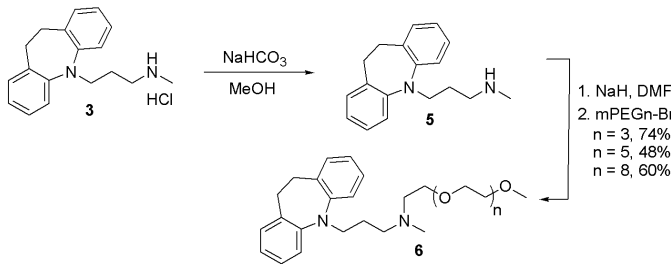
[0266] 본 발명이 소정의 바람직하고 구체적인 구체예와 함께 기술되는 반면, 앞서 언급한 기술뿐 아니라 하기의 실시예에는 예시하는 것으로 의도되며 본 발명의 범주를 제한하지 않음이 이해되어야 한다. 본 발명의 범주 내의 다른 양태, 이점 및 변형은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 명백할 것이다.

[0267] 첨부되는 실시예에서 언급되는 모든 비-PEG 화학적 시약은 달리 지시되지 않는다면 상업적으로 이용가능하다. PEG-머의 제조는, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0136031에서 기술된다.

[0268] 모든 ¹H NMR(핵자기공명) 데이터는 NMR 분광기에 의해 산출하였다. 화합물의 공급원뿐만 아니라 소정 화합물의 리스트는 하기에 제공된다.

[0269] **실시예 1**

[0270] **데시프라민 소 PEG 콘주게이션 유도체**



[0271] 데시프라민, 이미노디벤질, 수소화나트륨(NaH), 1-브로모-3-클로로프로판, 리튬 아마이드(LiNH₂)를 Sigma-Aldrich(St Louis, MO)로부터 구입하였다. DCM을 CaH₂로부터 증류하였다. DMF(무수물), 톨루엔(무수물), 및 다른 유기 용매를 그것들을 구입한대로 사용하였다.

[0273] 데시프라민(2.00g, 6.60mmol)을 메탄올(40mL) 및 포화 NaHCO₃(80mL)에 용해하였다. 반응을 실온에서 30분 동안 유지하였고 용액 pH는 > 10이었다. 메탄올을 감압하에 제거한 후, 수용액을 DCM으로 추출하였다(50mL + 25mL x 2). 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 결과 잔여물을 진공건조에 의해 밤새 고정화하였고, 노르스름한 샘플(1.79g, >100% 수율)을 얻었다.

[0274] 상기 유리 데시프라민(170mg, 0.64mmol)을 DMF(3.2mL) 중에 용해하였다. NaH(46mg, 1.92mmol, 3당량)를 첨가하였고, 반응을 5분 동안 실온에서 유지시켰다. mPEG₃-Br(283 μL, 1.28 mmol, 2당량)을 첨가하였고, 반응을 밤새(16시간) 교반하였다. 맑은 용액을 얻은 후, 반응을 NH₄Cl(50mL)로 킨칭하였고, DCM(15mL x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하였고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과 후, DCM을 증발시켰고, DMF를 고진공하에서 회전증발시켰다. 결과 잔여물을 Biotage 12M 컬럼에 로딩하였고 15 CV 내에 DCM 중에서 2-20% 메탄올로 정제하였다. 생성물을 254nm 하에서 모니터링하였고 수집하였다(194.7mg, 74% 수율). 생성물의 혼합물 및 출발 물질을 또한 수집하였고 저장하였다.

[0275] mPEG₅-Br 및 mPEG₈-Br을 유사한 과정을 사용하여 다른 데시프라민 유도체 합성에 대해 사용하였다. 생성물 질을 NMR, 분석-HPLC로 특성을 부여하였고 LC-MS/MALDI에 의해 확인하였다.

[0276] **데시프라민 (5):** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.77 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.37 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.16 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.91 (2H, dt, J = 2.1, 7.5 Hz), 7.07-7.12 (6H, m).

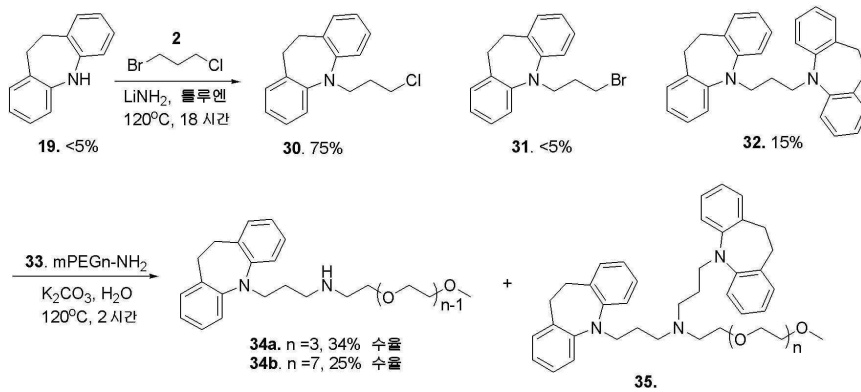
[0277] **mPEG₃-데시프라민 (6a) (n = 3):** R_f = 0.36 (DCM : MeOH = 10:1), RP-HPLC (베타실 C18, 0.5 mL/분, 10분에 10-80% ACN) 6.49분, MALDI (MH⁺) 413.3; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.73 (2H, bs), 2.19 (3H, bs), 2.44 (2H, bs), 2.51 (2H, bs), 3.15 (4H, s), 3.37 (3H, s), 3.51-3.66 (10H, m), 3.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.90 (2H, dt, J = 1.2, 7.5 Hz), 7.06-7.15 (6H, m).

[0278] **mPEG₅-데시프라민(6b) (n = 5):** R_f = 0.34 (DCM : MeOH = 10:1), RP-HPLC (베타실 C18, 0.5 mL/분, 10분에 10-

80% ACN) 8.31 분, MALDI (MNa⁺) 523.3; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (2H, bs), 2.18 (3H, bs), 2.43 (2H, bs), 2.50 (2H, bs), 3.15 (4H, s), 3.38 (3H, s), 3.49-3.66 (18H, m), 3.76 (2H, t, J= 6.6 Hz), 6.90 (2H, dt, J= 1.2, 7.5 Hz), 7.06-7.15 (6H, m).

[0279] **mPEG₈-데시프라민 (6c) (n = 8):** R_f = 0.32 (DCM : MeOH = 10:1), RP-HPLC (베타실 C18, 0.5 mL/분, 10분에 10-80% ACN) 8.35 분, MALDI (MNa⁺) 655.5; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (2H, bs), 2.18 (3H, bs), 2.43 (2H, bs), 2.51 (2H, bs), 3.15 (4H, s), 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.52-3.66 (30H, m), 3.76 (2H, t, J= 6.6 Hz), 6.90 (2H, dt, J= 1.2, 7.5 Hz), 7.06-7.15 (6H, m).

[0280] **2차 아민 유도체의 전합성**



[0281]

[0282] MCE 마이크로웨이브 반응 튜브에서, 이미노디벤질(1.95g, 10mmol)을 톨루엔(10mL) 중에서 현탁하였다. 용액을 N₂ 하에 보호하였다. 1-브로모-3-클로로프로판(1.48mL, 15mmol)을 첨가한 후, 용액은 실온에서 맑아졌다. LiNH₂(276mg, 12mmol)를 그 다음에 첨가하였고, 튜브를 밀봉하였다. 마이크로웨이브 반응을 18시간에 걸쳐 120 °C에서 수행하였다. 반응을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 킨칭하였고 EtOAc(50mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켰고, 용매를 감압하에 제거하였다. 결과 잔여물을 Biotage 25M 컬럼에 로딩하였고 15 CV에 걸쳐 헥산 중의 1-6%의 EtOAc로 용리하였다. NMR을 실행하기 위해 순수한 샘플 부분을 사용하였고, 모든 다른 부분 혼합물을 혼합하였다. 약간 노르스름한 생성물(2.57g, 95% 수율)을 고진공 하에서 밤새 건조시킨 후 수집하였다.

[0283] **mPEG₇-데시프라민:** 상기 이미노디벤질 알킬화 생성물 혼합물(325mg, 1.2mmol)을 mPEG₇-NH₂(340 μL, 1.0mmol)와 함께 마이크로웨이브 반응 튜브에 첨가하였다. K₂CO₃(207mg, 1.5mmol)를 H₂O(1mL)에 첨가하였다. 출발 물질을 수상의 상층에서 현탁하였다 - 가열이 일어나기 전에 교반은 어려웠다. 마이크로웨이브 반응을 120°C에서 2시간에 걸쳐 수행하였다. 반응을 mPEG-NH₂의 소멸 동안 TLC로 모니터링하였다. 반응을 그 후 수성 NaHCO₃ 용액으로 희석하였고 DCM(10mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하였고, 용매를 감압하에 제거하였다. 결과 잔여물을 Biotage 25M 컬럼에 로딩하였고 20 CV에 걸쳐 DCM 중의 2-18% 메탄올로 용리하면서 정제하였다. 밤새 건조 후 무색의 생성물(193mg, 34% 수율)을 수집하였다. 원하는 생성물을 NMR 및 LC-MS에 의해 확인하였고 분석-HPLC는 98% 이상의 순도를 나타내었다.

[0284] **mPEG₃-데시프라민:** 반응을 상기와 유사한 방법으로 수행하였다. 그러나 생성물 혼합물은 TLC로 분리할 수 없는 거의 1:1 비율의 모노- 내지 디-알킬화 생성물을 함유하였다. Biotage 플래시 크로마토그래피(12M 역상 컬럼, 16CV에서 25-100% CAN)에 의한 정제로 98% 이상 순도의 요망되는 생성물(187mg, 25% 수율)을 제공하였다.

[0285] **5-(3-클로로-프로필)-10,11-디히드로-5H-디벤조[b,f]아제핀 (30):** R_f = 0.22 (Hex : EtOAc = 16 :1), RP-HPLC (베타실 C18, 0.5mL/분, 10분에 10-80% ACN) 9.55 분, LC-MS (ES1, MH⁺) 272.2; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.04 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.16 (4H, s), 3.57 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.90 (2H, t, J= 6.3 Hz), 6.93 (2H, dt, J = 1.2, 6.9 Hz), 7.07-7.16 (6H, m).

[0286] **N-mPEG₃-3-(10,11-디히드로-디벤조[b,f]아제핀-5-일)-프로필아민 (34a):** $R_f = 0.43$ (DCM : MeOH = 10:1), RP-HPLC (베타실 C18, 0.5 mL/분, 10분에 10-80% ACN) 6.49 분, LC-MS (ESI, MH⁺) 399.3; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.05-2.13 (2H, m), 3.05 (4H, bs), 3.15 (4H, s), 3.31 (3H, s), 3.43-3.52 (6H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.76 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.85 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.94 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.04-7.17 (6H, m).

[0287] **N-mPEG₇-3-(10,11-디히드로-디벤조[b,f]아제핀-5-일)-프로필아민(34b):** $R_f = 0.45$ (DCM : MeOH = 10:1), RP-HPLC (베타실 C18, 0.5 mL/분, 10분에 10-80% ACN) 6.39 분, LC-MS (ESI, MH⁺) 575.4; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.92-1.96 (2H, m), 2.81-2.88 (4H, m), 3.14 (4H, s), 3.36 (3H, s), 3.51-3.67 (26H, m), 3.81 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.91 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.05-7.14 (6H, m).

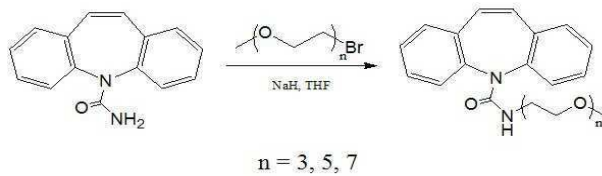
[0288] **pKa 및 LogP 결정:**

분자	pKa	LogP
데시프라민	9.72	3.32
mPEG ₃ -N-데시프라민	8.47	3.41
mPEG ₅ -N-데시프라민	8.55	3.11
mPEG ₈ -N-데시프라민	8.66	2.77
mPEG ₃ -NH-데시프라민	8.96	3.14
mPEG ₇ -NH-데시프라민	8.94	2.5

[0289]

[0290] **실시예 2**

[0291] **mPEG-n-카르바마제핀의 합성**



[0292]

[0293] 카르바마제핀(118mg, 0.5mmol)을 5ml THF 중에 용해하였고, NaH(60%, 60mg, 1.5mmol)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, mPEG_n-Br[n = 3, 5, 7](0.6mmol)을 첨가하였다. 결과 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 고형물을 제거하였고 150ml 디클로로메탄을 첨가하였다. 유기층을 H₂O(2 x 150mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다(Biotage Flash Chromatography System, [A: MeOH, 1-4% (20CV), 4-6% (10CV), B: DCM]. 요망되는 생성물을 끈적한 오일로서 얻었다(수율: 60-80%).

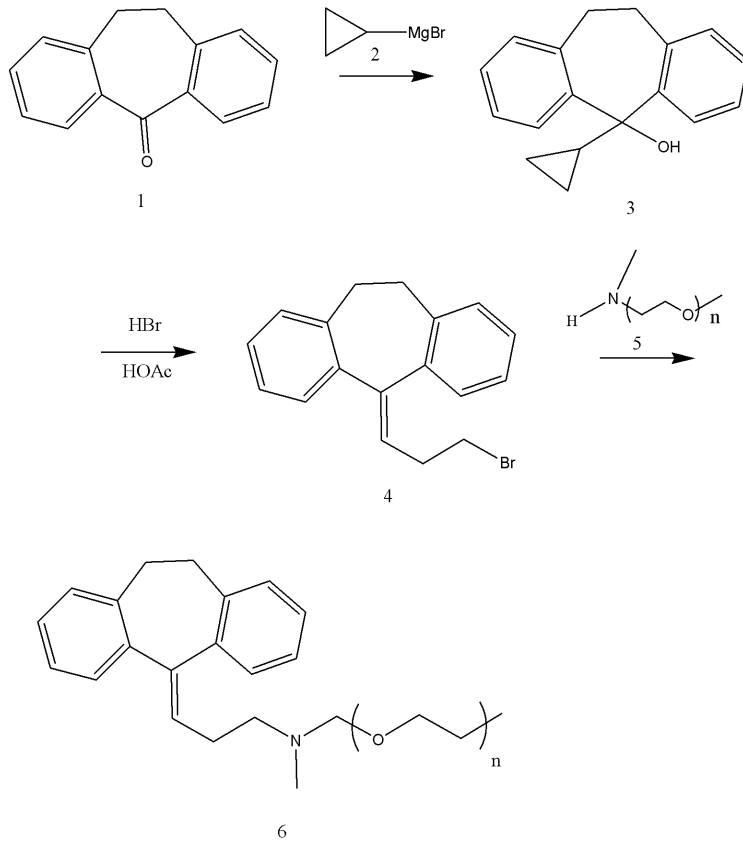
[0294] **mPEG₃-N-카르바마제핀** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.31 (m, 8H), 6.92 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.53 (m, 6H), 3.46 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (m, 2H). LC-MS: 383.2 (M + H)⁺.

[0295] **mPEG₅-N-카르바마제핀** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.31 (m, 8H), 6.92 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 16H), 3.45 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (m, 2H). LC-MS: 471.2 (M + H)⁺.

[0296] **mPEG₇-N-카르바마제핀** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.31 (m, 8H), 6.92 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 18H), 3.54-3.51 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (m, 2H). LC-MS: 559.3 (M + H)⁺.

[0297] **실시예 3**

[0298] mPEG_n-N-아미트립틸린 콘쥬게이트의 합성



[0299]

[0300] 5-시클로프로필-10,11-디히드로-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐-5-올 (3)의 합성:

[0301] 교반기가 설치된 3구 둥근 바닥 플라스크에서, (0.243g, 0.009mol)의 마그네슘 조각 및 2.5mL의 건조 THF를 첨가하였다. 반응을 금속이 용해되도록 교반하였다. 이 시점에 온도를 60°C로 상승시켰고 시클로프로필 브로마이드(1.21g, 0.010mol)를 적가하였다. 결과 혼합물을 1.5시간 동안 70°C로 환류하였고 그 다음에 60°C로 낮추었다. 그 다음 (1.04g, 0.005mol)의 10,11-디히드로-디벤조[a,d]시클로헵텐-5-올을 적가하였다. 첨가 시, 용액은 보라색으로 변하였다. 첨가가 완료된 후 온도는 70°C로 상승하였다. 반응을 추가 2시간 동안 환류시켰고 HPLC를 반응 진행을 모니터링하는데 사용하였다. 염화암모늄/H₂O(7.5mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였고, 플라스크를 빙욕에 두었다. 결과 용액을 여과하였고 여액을 DCM(100mL)으로 채운 250-mL 분별 깔대기에 옮겼다. 그 다음 최종적으로 NaCl/H₂O 용액(80mL)을 첨가하였다. 유기층을 제거하였고 2시간 동안 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였고 생성물을 밤새 진공하에서 건조시켰다. ¹H NMR 및 LC/MS로 생성물을 확인하였다. (수율 ~52%).

[0302] -5-(3-브로모-프로필리텐)-10,11-디히드로-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐 (4)의 합성: 100-mL 둥근 바닥 플라스크에서, 5-시클로프로필-10,11-디히드로-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐-5-올(0.130g, 0.0006mol)을 1mL 아세트산과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물이 10°C로 냉각되는 시점에 고형물을 용해시켰다. 그 다음 33% 브롬화수소산(0.5mL 브롬화수소산 및 0.5mL 아세트산; 총 1mL)의 용액을 플라스크에 첨가하였다. 반응을 추가 30분 동안 교반하는 한편, 반응 진행을 HPLC로 모니터링하였다. 그 다음 반응 혼합물을 분별 깔대기에 옮겼고 DCM(100mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하였고 H₂O(1 x100mL)로 세척하였고 2시간 동안 Na₂SO₄로 건조시켰다. 결과 생성물을 MeOH/DCM(Biotage 25M 컬럼)을 사용하여 실리카겔에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 ¹H NMR 및 LC/MS로 확인하였다. (수율~62%)

[0303] mPEG_n-N-아미트립틸린 (6)의 합성: 100-mL 둥근 바닥 플라스크에서, (0.120g, 0.0004mol)의 5-(3-브로모-프로필리텐)-10,11-디히드로-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐을 아세톤(1mL)과 함께 고형물이 완전히 용해될 때까지 혼합하였다. 그 다음 (0.137g, 0.0008mol)의 mPEG_n-메틸 아민을 첨가하였다. 마지막으로 (0.267g, 0.002mol)의 K₂CO₃를 아세톤(5mL)과 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C까지 환류로 가열하였다. 8시간 후 반응을 HPLC에 의해

완료를 확인하였다. 차가운 DCM(100mL)을 플라스크에 첨가한 후, 결과 용액을 분별 깔대기에 두었다. 유기층을 제거하였고 NaCl/H₂O 용액(1 x 100mL) 으로 세척하였고, 2시간 동안 Na₂SO₄로 건조시켰다. 결과 생성물을 MeOH/DCM (Biotage 25M 컬럼)을 사용하여 실리카겔에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 요망되는 생성물을 제공하였다. (수율 ~13-20%)

[0304] **mPEG₃-N-아미트립틸린**: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24-7.02 (m, 8H), 5.79 (t, 1H), 3.50-3.41 (m, 10H), 3.18 (s, 3H), 2.75 (br, 4H), 2.41-2.55 (m, 5H), 2.13 (br, 2H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: 계산치. 409.4; 실측치. 410.4 (MH⁺).

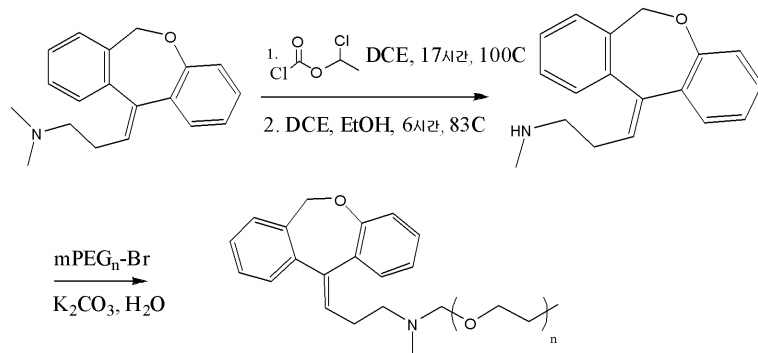
[0305] **mPEG₅-N-아미트립틸린**: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.22-7.14 (m, 8H), 5.85 (t, 1H), 3.50-3.45 (m, 20H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (br, 4H), 2.51-2.50 (m, 5H), 2.41 (br, 2H), 2.01 (s, 3H); LC-MS: 계산치. 497.4; 실측치. 498.4 (MH⁺).

[0306] **mPEG₆-N-아미트립틸린**: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.21-7.12 (m, 8H), 5.82 (t, 1H), 3.51-3.43 (m, 24H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (br, 4H), 2.51-2.50 (m, 5H), 2.41 (br, 2H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: 계산치. 541.4; 실측치. 542.3 (MH⁺).

[0307] **mPEG₇-N-아미트립틸린**: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35-7.15 (m, 8H), 5.90 (t, 1H), 3.51-3.29 (m, 28H), 3.23 (s, 3H), 2.86 (br, 4H) 2.79-2.42 (m, 5H), 2.36 (br, 2H), 2.10 (s, 3H); LC-MS: 계산치. 585.4; 실측치. 586.3 (MH⁺).

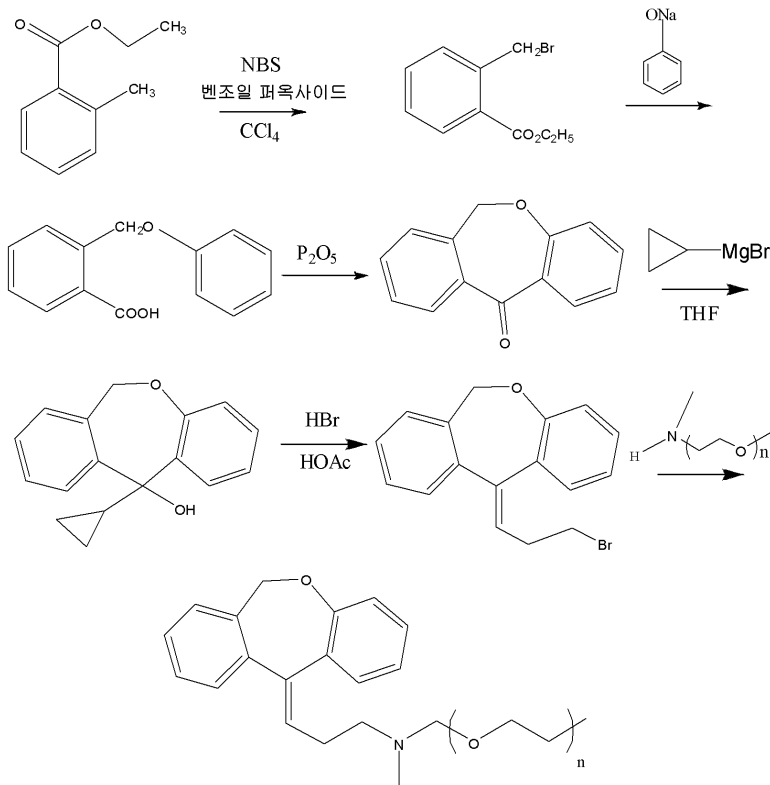
[0308] **실시예 4**

[0309] **PEG-독세핀 합성:**



[0310]

[0311] **PEG-독세핀 합성(다른 접근):**



[0312]

[0313] **실시예 5**

[0314] **히스타민 수용체 결합 분석**

[0315] 제조합 인간 H1, H2, H3 또는 H4 히스타민 수용체를 발현시키는 CHO 세포로부터 제조된 막에서 아미트립틸린과 4개의 mPEG 콘쥬게이트의 수용체 결합 친화도를 방사선 리간드 결합 분석을 사용하여 평가하였다.

[0316] 경쟁 결합 실험을 가변적 농도의 시험 화합물의 존재하에서 고정된 농도의 방사선 리간드로 막을 인큐베이션함으로써 수행하였다. 사용한 방사선 리간드는 각 수용체 아형에 특이적이었고, 분석 조건은 표 2에 기재한다. 인큐베이션 다음에, 막을 세척하였고, 결합된 방사성활성을 측정하였다. 비-특이적 결합을 과잉의 표지되지 않은 리간드의 존재하에서 측정하였고; 이 값을 전체 결합으로부터 차감하여 각 시험 화합물 농도에 특이적인 결합을 얻었다.

[0317] IC₅₀ 값을 투여량-반응 곡선의 비-선형 회귀 분석으로부터 얻었고 가장 높은 농도에서 시험한 결합의 >50% 억제를 나타내는 그 화합물들에 대해서만 계산하였다. 동일한 분석 조건하에서 이미 결정한 실험 K_d 값을 사용하여 Cheng Prusoff 보정을 사용하여 K_i를 얻었다.

[0318] 아미트립틸린과 mPEG-아미트립틸린 콘쥬게이트의 결합 친화도를 표 1에 나타낸다. 아미트립틸린과 PEG-아미트립틸린 콘쥬게이트는 H1 수용체에 높은 결합 친화도를 나타내었다. PEG 콘쥬게이션은 결합 친화도에서 20-배 미만의 감소를 초래하였고, 이 효과는 PEG 크기 의존적이었다.

[0319] H2 수용체에서 결합 친화도는 시험되는 모든 분자에 대해 H1 수용체에서보다 10³배의 크기가 더 낮다. mPEG 콘쥬게이션은 또한 H2 수용체에서 결합 친화도의 감소를 초래하였고, 이 효과는 또한 PEG 크기 의존적이었다.

[0320] K_i 값은 H2 수용체에서 mPEG-6 및 mPEG-7 아미트립틸린에 대해 결정될 수 없는데, >50% 억제가 시험되는 가장 높은 농도에서 관찰될 수 없기 때문이다. H2 수용체에서 결합 친화도의 손실은(원래에 대하여 >63-배) H1 수용체(원래에 대하여 <23-배)에서 결합 친화도의 손실보다 큰 데, 이는 H1 수용체에 더 선택적인 mPEG-아미트립틸린 콘쥬게이트를 만들어서 mPEG 콘쥬게이션이 H1:H2 수용체 선택성을 증가시킨 것으로 생각된다. H3 및 H4 수용체에 대해 측정가능한 결합은 시험한 가장 높은 농도에서 검출되지 않았다. 아미트립틸린과 mPEG-아미트립틸린 콘쥬게이트에 대한 수용체 결합 선택성은 H1 >>> H2 >H3=H4이었다.

표 1

결합 친화도의 개요

시험 화합물	MW (Da)	H1 수용체		H2 수용체		H1:H2 선택성
		Ki (nM)	원래에 대한 배수-변화	Ki (nM)	원래에 대한 배수-변화	
아미트립틸린	313.9	0.324	1	208	1	642
mPEG3-N-아미트립틸린	409.0	1.81	6	3010	14	1663
mPEG5-N-아미트립틸린	497.0	3.57	11	13100	63	3670
mPEG6-N-아미트립틸린	541.0	6.13	19	입수되지 않음	-	-
mPEG7-N-아미트립틸린	585.0	7.44	23	입수되지 않음	-	-

[0321]

[0322]

방사성 리간드 결합의 <50% 억제가 시험한 가장 높은 농도에서 얻어지기 때문에 H3 및 H4에서의 Ki 값은 결정할 수 없었다.

표 2

분석 조건

수용체 공급원: 개개의 히스타민 H1, H2, H3, 또는 H4 수용체를 발현시키는 인간 재조합 CHO 또는 CHO K1 세포.

수용체	방사성 리간드	비-특이적 결합	방법	시험 농도
히스타민 H1	[³ H]-피릴아민 (1.2nM)	피릴아민 (1 μM)	25°C에서 3시간 동안 50mM Tris-HCl (pH 7.4), 2mM MgCl ₂ , 100mM NaCl 및 250mM 수크로오스 중에서 반응	0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100nM, 3, 30 μM
히스타민 H2	[¹²⁵ I]-아미노포텐티딘 (0.1nM)	티오티딘 (3 μM)	25°C에서 2시간 동안 50mM 포스페이트 (pH 7.4) 중에서 반응	0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100nM, 3, 30 μM
히스타민 H3	[³ H]-R(-)-α-메틸-히스타민 (3nM)	R(-)-α-메틸-히스타민 (1 μM)	25°C에서 1.5시간 동안 50mM Tris-HCl (pH 7.4), 5mM MgCl ₂ , 0.04% BSA 중에서 반응	0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100nM, 3, 30 μM
히스타민 H4	[³ H]-히스타민 (8.2nM)	히스타민 (1 μM)	25°C에서 1.5시간 동안 50mM Tris-HCl (pH 7.4), 1.25mM EDTA 중에서 반응	0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100nM, 3, 30 μM

[0323]

[0324]

실시예 6

[0325]

나트륨 채널 분석

[0326]

나트륨 채널에서 카르바마제핀 및 3개의 그것의 콘주게이트의 효과를 분리한 심장(인간 심방 근세포) 및 신경(라트 배근신경절)세포에서 전세포 패치 클램프 방법을 사용하여 시험관 내에서 그것들의 차단 특성을 결정하기 위해 평가하였다.

[0327]

인간 심근세포를 심폐 우회술을 받는 환자의 심장으로부터 수술 동안 얻은 인간 우심방동기의 표본으로부터 얻었다. 과정은 분리 후 24시간 내에 사용한 간균, 이온 내성 세포를 만들었다(Crumb et al., 1995, *Am J Physiol* 268:H1335-H1342).

[0328]

배근신경절 뉴런을 출생일 14-18일 후 라트로부터 만들었다(Blair 및 Bean, 2002, *J Neurosci* 22: 10277-10290). 동물을 이소플루란으로 마취시켰고, 목을 베었고, 신경절을 제거하였다. 신경절의 조각을 처리하여 분리 후 48시간 내에 사용된 개개의 세포를 제조하였다.

[0329]

전세포 패치 클램프 기술을 나트륨 전류를 측정하기 위해 고성능 시각 확대 하에서 정밀한 현미조작으로 23 ±

1°C에서 수행하였다. 유리 피펫을 파이어폴리쉬하여 1-4 μm 팁 직경을 만들었다. 전해질 "내부" 용액(115 CsF, 20 CsCl, 10 NaF, 10 HEPES, 5 EGTA의 조성물(mM); CsOH에 의해 pH 7.2로 조절)으로 채운 피펫의 팁을 세포에 위치시켰다. 세포를 "외부" 용액(115 TMA 클로라이드, 10 NaCl, 5 CsCl, 1.8 CaCl₂, 1.2 MgCl₂, 10 HEPES, 11 텍스트로오스, TMA-OH에 의해 pH 7.4로 조절로 이루어짐(mM))에 담그었다. 피펫 팁 저항은 내부 용액으로 채웠을 때 대략 1.0 내지 2.0MΩ이었다. 그 후 팁에서 세포막을 밀봉하기 위해 피펫 내부에 석션을 적용하였다. 그 다음에 다른 석션 펄스는 세포의 내부에 전기적 접근을 형성하는 막을 부수었다. 그 다음 세포 내부를 패치 피펫을 채운 용액으로 투석하였다.

[0330] 세포막의 파열 후(전세포 방식으로 들어감), 세포를 내부 용액으로 투석하고 1Hz에서 페이싱(3-5분)함에 따라 전류동역학 및 진폭을 안정화시켰다(0.1Hz로 주어진 일련의 전압 펄스에 의해 유도된 전류를 첨가하였다). 나트륨 전류(I_{Na})를 -120mV의 보유 퍼텐셜로부터 -20mV(40ms 펄스 지속)로 전압 펄스를 사용하여 측정하였다. 피크 안쪽 전류를 I_{Na}에 대해 측정하였다. 0.1 및 3Hz의 페이싱 속도를 시험하였다. 0.1, 1, 3, 10, 30, 및 100 μM의 농도에서 시험 항목을 세포에 누적 방식으로 첨가하였다. 모든 화합물의 저장 용액을 10mM의 농도에서 DMSO에서 제조하였다. 세포 민감성에 대한 테스트를 위해, 시험 항목에 노출 후 1 μM TTX(테트로도톡신)를 첨가하였다. TTX에 2개의 심장 세포의 노출은 I_{Na}의 47.2 및 56.8% 감소를 초래하였다. TTX에 대해 2개의 뉴런 세포의 노출은 I_{Na}의 93.2 및 96.8% 감소를 초래하였다.

[0331] 전류 및 전압을 패치-클램프 증폭기(Axopatch 1-B, Axon Instruments)로 기록하였다. 전압 클램프 펄스의 생성 및 데이터 획득을 전기 생리학 소프트웨어(pCLAMP version 9.2, Axon Instruments, now MDS, Sunnyvale, CA)를 사용하여 컴퓨터로 조절하였다. 데이터는 전류 진폭의 % 감소로서 제시하였고, 시험 항목의 도입 전 전류 진폭(대조군)에 비하여 정상-상태 효과가 시험 항목의 존재에서 도달된 후 전류 감소로서 측정되었다. 각 세포는 그 자체가 대조군으로서 역할을 하였다.

[0332] 대략의 IC₅₀ 값(표 3)을 GraphPad's Prism 5.01 소프트웨어를 사용하여 심장 및 신경세포의 I_{Na}에 대해 투여량-반응 곡선의 비-선형 회귀 분석으로부터 얻었다. 대안적으로, 데이터를 시험한 가장 높은 농도(100 μM)에서 평균 백분을 억제 ± SEM에 대해 분석하였으며, I_{Na}의 >50% 억제는 획득되지 않았다.

[0333] 카르바마제핀 및 그것의 PEG 콘쥬게이트를 심장 및 신경세포의 나트륨 채널의 속도-의존적 억제에 대해 시험하였다. 모든 PEG 콘쥬게이트는 심장(도 1) 및 신경세포(도 2) 나트륨 채널 둘 다에서 원래 화합물로서 유사한 활성을 가졌다. 분석 조건하에서, 모든 시험 항목은 나트륨 채널의 불완전 차단을 만들었고, 100 μM 이하의 농도가 사용될 때 믿을만한 IC₅₀이 얻어질 수 없었다. 모든 시험 항목은 심장의 I_{Na}에 비해 신경세포의 I_{Na}에 대해 낮은 친화도를 나타내었고(도 3); 원래 화합물의 반응은 카르바마제핀이 심장의 I_{Na}에 비해 신경세포의 I_{Na}에 대해 낮은 친화도를 가지는 것을 증명하는 공개된 기록과 일치하였다. 데이터는 PEG 콘쥬게이션이 심장 및 신경세포의 나트륨 채널에서 원래 카르바마제핀의 본질적인 약리학을 변경하지 않음을 제안한다.

표 3

카르바마제핀 시리즈의 나트륨 채널 차단 효과의 요약

[0334]

시험 화합물	MW (Da)	심장 I _{Na}				신경세포의 I _{Na}			
		0.1Hz에서 IC ₅₀ (M)	원래에 대한 배수변화	3Hz에서 IC ₅₀ (M)	원래에 대한 배수변화	0.1Hz에서 IC ₅₀ (M)	원래에 대한 배수변화	3Hz에서 IC ₅₀ (M)	원래에 대한 배수변화
카르바마제핀	236.3	1.6E-04	1.0	1.45E-04	1.0	1.02E-04	1.0	1.14E-04	1.0
mPEG3-N-카르바마제핀	382.5	4.6E-04	2.8	2.14E-04	1.5	1.42E-04	1.4	5.78E-04	5.1
mPEG5-N-카르바마제핀	470.6	6.1E-05	0.4	5.20E-05	0.4	N/A	N/A	N/A	N/A
mPEG7-N-카르바마제핀	558.7	3.8E-04	2.4	1.69E-04	1.2	1.44E-04	1.4	1.63E-04	1.4

IC ₅₀ 값은 시험한 가장 높은 농도에서 획득되지 않은 >50% 억제와 가깝다.
N/A = 곡선은 데이터 지점을 기초로 산출되지 않았다.

[0335] 실시예 7

[0336] 노르아드레날린 수용체 결합 분석

[0337] 노르아드레날린 수용체를 발현시키는 래트 전뇌로부터 제조한 막에서 방사성 리간드 결합 분석을 사용하여 데시프라민과 5개의 PEG 콘주게이트의 결합 친화도를 평가하였다.

[0338] 경쟁 결합 실험을 가변적 농도(원래 및 PEG 콘주게이트에 대해 각각 0.1nM 내지 3 μM 및 3nM 내지 100 μM)의 시험 화합물의 존재하에서 1.0nM의 방사성 리간드, [³H]-니속세틴과 함께 막을 인큐베이션함으로써 수행하였다. 반응을 0-4°C에서 4시간 동안 50mM Tris-HCl(pH 7.4), 300mM NaCl, 5mM KCl에서 수행하였다. 인큐베이션 다음에, 막을 세척하였고, 결합된 방사성활성을 측정하였다. 비-특이적 결합을 차가운 리간드로서 과잉의 데시프라민(1.0 μM)의 존재하에서 측정하였고; 이 값을 전체 결합으로부터 차감하여 각 시험 화합물 농도에 특이적인 결합을 얻었다.

[0339] IC₅₀ 값을 투여량-반응 곡선의 비-선형 회귀 분석으로부터 얻었고(도 4) 가장 높은 농도에서 시험한 결합의 >50% 억제를 나타내는 그 화합물들에 대해서만 계산하였다. 이 분석 조건하에서 이미 결정된 실험 K_d 값을 사용하여 Cheng Prusoff 보정을 사용하여 K_i를 얻었다.

[0340] 데시프라민과 mPEG-데시프라민 콘주게이션의 결합 친화도를 표 4에 나타낸다. PEG-데시프라민 콘주게이트는 데시프라민에 비해 노르아드레날린 수용체에 낮은 친화도를 나타내었다. PEG 콘주게이션은 결합 친화도에서 739-배보다 큰 감소를 초래하였고, 이 효과는 콘주게이션 자리에서 화학적 성질에 의존적이다.

[0341] 원래와 비교하여, 결합 친화도의 손실은 유사한 PEG 크기에서 mPEG-NH-콘주게이트에 대한 것보다 mPEG-N-에 대해 더 작다(각각 원래에 비하여 739 내지 1058-배 및 2972 내지 3336-배).

표 4

[0342] 노르아드레날린 수용체에 대한 결합 친화도의 요약

시험 화합물	MW(Da)	K _i (μM)	원래에 대한 배수 변화
데시프라민	302.9	0.002	1
mPEG3-N-데시프라민	412.6	2.11	1058
mPEG5-N-데시프라민	500.7	1.83	920
mPEG8-N-데시프라민	632.8	1.47	739
mPEG3-NH-데시프라민	398.26	6.65	3336
mPEG7-NH-데시프라민	574.36	5.92	2972

[0343] 실시예 8

[0344] 무스카린 수용체 결합 분석

[0345] 제조합 인간 M1, M2, M3, M4 또는 M5 무스카린 아세틸콜린 수용체를 발현시키는 CHO 세포로부터 제조한 막에서 방사성 리간드 결합 분석을 사용하여 아미트립틸린 및 4개의 아미트립틸린-PEG 콘주게이트의 수용체 결합 친화도를 평가하였다. 경쟁 결합 실험을 가변적 농도의 시험 화합물의 존재하에서 고정된 농도의 방사성 리간드와 함께 막을 인큐베이션함으로써 수행하였다. 0.8nM에서 ³H-N-메틸스코폴라민을 모든 수용체 아형에 대해 방사성 리간드로서 사용하였다. 50mM Tris HCl, 10mM MgCl₂ 및 1mM EDTA를 함유하는 완충제에서 2시간 동안 25°C에서 인큐베이션을 수행하였다. 인큐베이션 다음에, 막을 세척하였고, 결합된 방사성활성을 측정하였다. 비-특이적 결합을 차가운 리간드로서 과잉의 아트로핀의 존재하에서 측정하였고, 이 값을 전체 결합으로부터 차감하여 각 시험 화합물 농도에 특이적인 결합을 얻었다. IC₅₀ 값을 투여량-반응 곡선의 비-선형 회귀 분석으로부터 얻었고 가장 높은 농도에서 시험한 결합의 >50% 억제를 나타내는 그 화합물들에 대해서만 계산하였다. 이 분석 조건하에서 이미 결정된 실험인 K_d 값을 사용하여 Cheng Prusoff 보정을 사용하여 K_i를 얻었다.

[0346] 5개의 무스카린 수용체 아형에서 아미트립틸린과 PEG 콘주게이트의 결합 친화도를 표 1에 나타낸다. 아미트립틸린은 모든 무스카린 수용체 아형에 대해 ~10-90nM의 범위에 있는 K_i 값과 함께 높은 결합 친화도를 나타내었고, 임의의 무스카린 수용체 아형에 대해 선택성을 거의 나타내지 않았다. 반대로, PEG 콘주게이트는 모든 아형에서 결합 친화도로 표시된 감소를 나타내었고, 임의의 특정 수용체 아형에서 K_i 는 10-100배 감소하였다. 몇몇의 경우에, 방사성 리간드 결합의 상당한 억제 시험한 가장 높은 농도에서 얻어질 수 없었고, 따라서, 데이터는 "중요하지 않는 결합"으로서 나타낸다. 이들 데이터는 PEG 콘주게이션은 무스카린 아세틸콜린 수용체에 대한 아미트립틸린의 결합 친화도를 상당히 감소시킨다는 것을 시사한다.

분자	K_i (nM)				
	M1	M2	M3	M4	M5
아미트립틸린	9.83	87.1	35.4	23.9	17
mPEG-3-아미트립틸린	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음
mPEG-5-아미트립틸린	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음
mPEG-6-아미트립틸린	869	1170	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음
mPEG-7-아미트립틸린	중요한 결합 없음	1140	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음	중요한 결합 없음

[0347]

[0348] **실시예 9**

[0349] **진통제 분석**

[0350] 주어진 화합물이 마우스에서 내장통을 감소 및/또는 예방하는지 여부를 결정하는데 진통제 분석을 사용하였다

[0351] 분석은 CD-1 수컷 마우스(군 당 5-8마리 마우스)를 이용하였으며, 각 마우스는 연구일에 대략 0.015-0.030kg이었다. 마우스를 표준 프로토콜에 따라서 처리하였다.

[0352] 마우스에게 수용성, 비-펩티드성 올리고머의 공유적 부착이 없는 화합물의 1회의 "사전처리" 용량, 수용성, 비-펩티드성 올리고머에 공유적으로 부착되는 화합물을 포함하는 대응하는 버전, 또는 아세트산 용액의 투여 30분 전 대조군 용액(IV, SC, IP 또는 경구적으로)을 제공하였다.

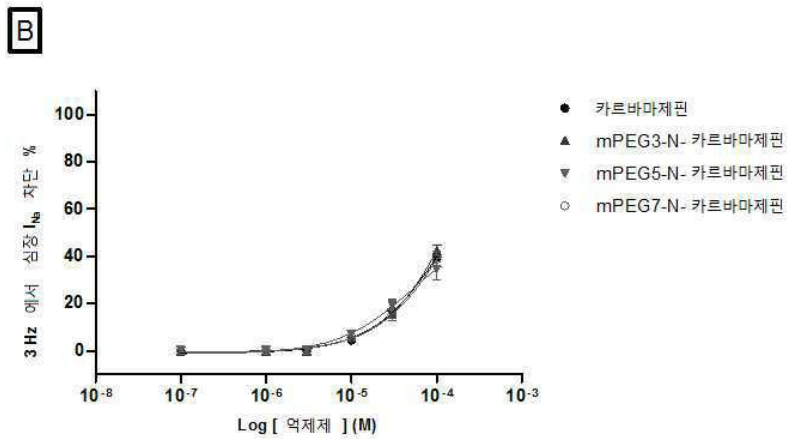
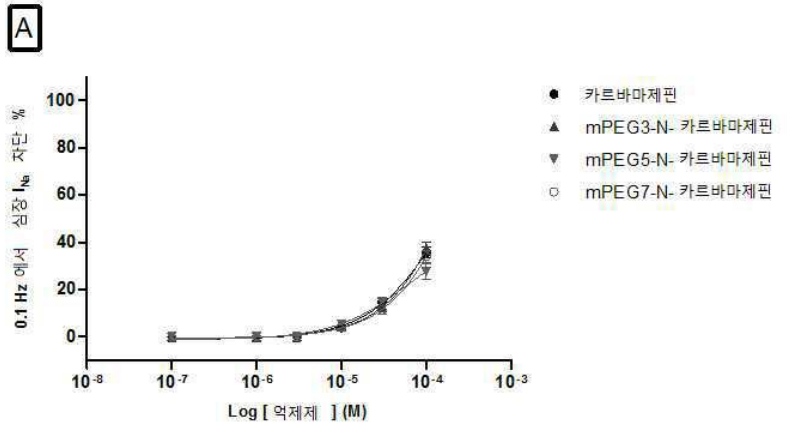
[0353] 동물에게 다음을 포함할 수 있는 "뒤틀림"을 유도하는 자극물(아세트산)의 IP 주사를 제공하였다: 복부의 수축, 몸통의 비틀림 및 구부러짐, 등의 구부러짐 및 뒷다리의 신장. 마우스에게 0.5% 아세트산 용액의 1회의 IP 주사(0.1mL/10g 체중)를 제공하였다. 주사 후, 동물을 그것들의 관찰 장소로 되돌렸고 그것의 행동을 관찰하였다. 주사 후 0 내지 20분에 수축을 카운팅하였다. 동물을 한번 사용하였다. 각각의 시험한 항목을 1, 3 및 10mg/kg에서 투여하였다(n=5 동물/투여).

[0354] 도 5는 표준 진통제, 모르핀에 대해 시험 화합물의 무통증 활성을 보여준다.

도면

도면1

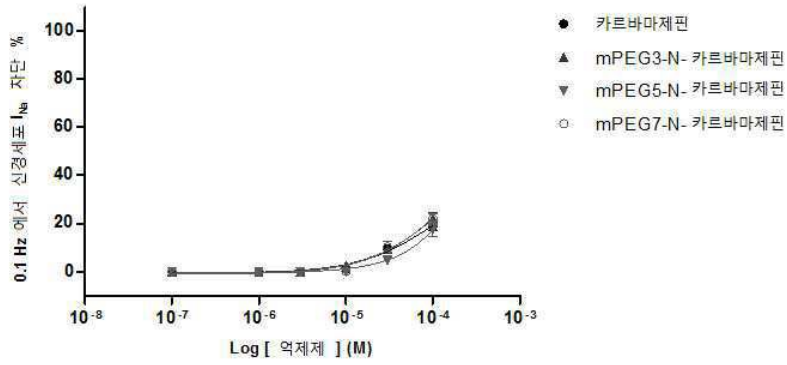
분리된 인간 심방 근세포의 0.1Hz(A) 대 3Hz(B)에서 나트륨 전류에서 카르바마제핀 및 그것의 콘쥬게이트의 차단 효과. 데이터는 평균 ± SEM이다.



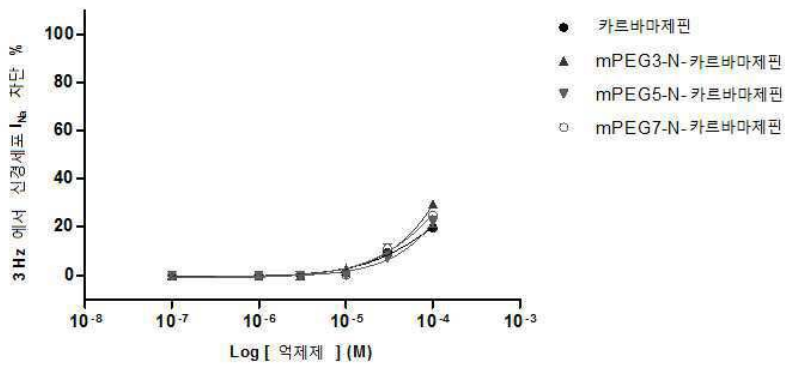
도면2

펜리핀 래트 배근신경절 세포의 0.1Hz(A) 대 3Hz(B)에서 나트륨 전류에서 카르바마제핀 및 그것의 콘쥬게이트의 차단 효과. 데이터는 평균 ± SEM이다.

A

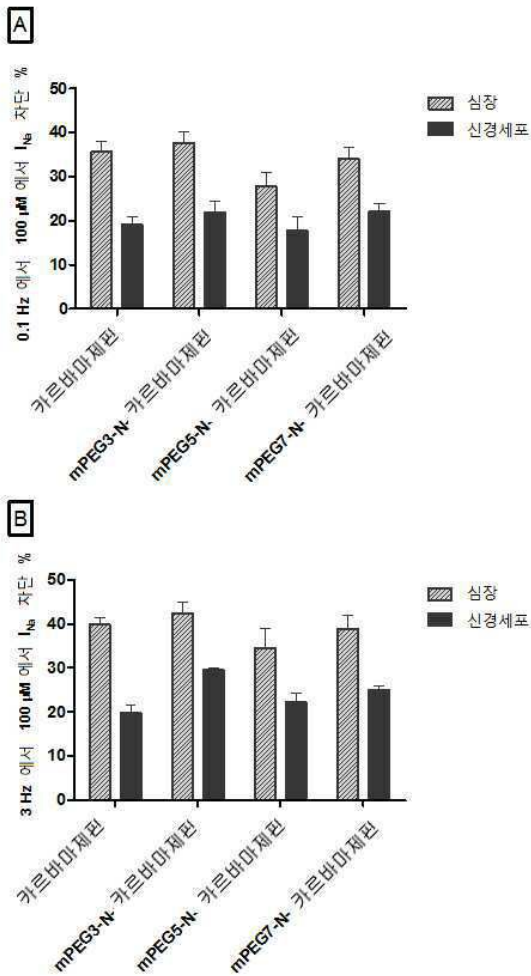


B



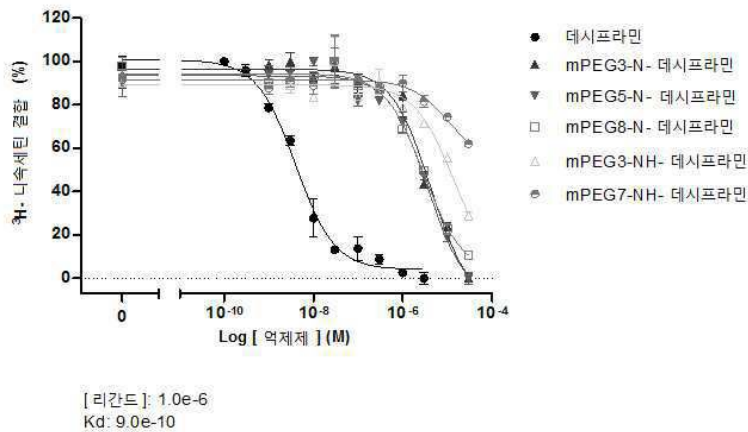
도면3

카르바마제핀 및 그것의 콘쥬게이트에 대해 분리된 심장 및 신경세포에의 0.1Hz(A) 및 3Hz(B)에서 100 μ M에서 나트륨 전류 차단율의 평균(\pm SEM) 백분율.



도면4

랫트 전뇌 막의 노르아드레날린 수송체에 대한 데시프라민 및 그것의 콘쥬게이트의 특이적 결합의 평균(\pm SEM) 백분율.



도면5

표준 진통제, 모르핀에 대해 시험한 화합물의 진통 활성

